Aus dem Zentrum der Inneren Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom und Acquired Immune Deficiency Syndrome aus dem Frankfurter Raum

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von Elisabeth Marx

aus Stuttgart

Frankfurt am Main, 1984

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin der
Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

Verlaufsbeobachtungen bei Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom und Acquired Immune Deficiency Syndrome aus dem Frankfurter Raum

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von Elisabeth Marx

aus Stuttgart

Frankfurt am Main, 1984

Dekan: Prof. Dr. med. H.J. Müller
Referentin: Prof. Dr. med. E.B. Helm
Korreferent: Prof. Dr. med. R. Kurth
Tag der mündlichen Prüfung: 24. Juli 1984

Frau Prof. Dr. med. E.B. Helm danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und zahlreiche Hinweise und Anregungen.

Für Unterstützung meiner Arbeit und Überlassung von Befunden danke ich Herrn Prof. Dr. med. W. Stille, Herrn Dr. med. L. Bergmann, Herrn Prof. Dr. med. R. Kurth, Herrn Dr. med. Schneider, den Mitarbeiterinnen des hämatologischen Labors.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. med. M. Elbert für ihre Kooperationsbereitschaft und unterstützende Informationen über die von ihr betreuten Patienten der AIDS-Ambulanz.

Inhalt

1. Einleitung 1

2. Patienten und Methode 3

3. Ergebnisse 6

3.1. Gruppe II - Lymphadenopathie-Syndrom 6

3.1.1. Epidemiologie/Anamnese 6

3.1.2. Beschwerdebild 10

3.1.3. Körperlicher Untersuchungsbefund 12

3.1.4. Tine-Test 14

3.1.5. Laborbefunde 15

3.1.6. Histologie 17

3.1.7. Medikamente 18

3.1.8. Stationäre Behandlung 19

3.1.9. Verlaufsbeobachtungen bei Lymphadenopathie-Syndrom
Klinik und Immunologie 20

3.1.10. Beziehung immunologischer Parameter zur Klinik des Lymphadenopathie-Syndroms 25

3.2. Gruppe I 32

3.2.1. Epidemiologie/Anamnese 32

3.2.2. Beschwerdebild 35

3.2.3. Körperlicher Untersuchungsbefund 37

3.2.4. Tine-Test 38

3.2.5. Laborbefunde 39

3.2.6. Histologie 40

3.2.7. Medikamente 40

3.2.8. Stationäre Behandlung 40

3.2.9. Verlaufsbeobachtungen - Gruppe I 41

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523703_0044

3.3. Gruppe III - AIDS 42
3.3.1. Epidemiologie/Anamnese 42
3.3.2. Körperlicher Untersuchungsbefund + Tine-Test 43
3.3.3. Klinik und Verlauf bei AIDS und opportunistischen Infektionen 44
3.3.4. Klinik und Verlauf bei AIDS und Kaposi-Sarkom 46
3.3.5. Laborbefunde 47
3.3.6. T-Lymphozyten-Subpopulationen bei AIDS 47
3.3.7. Zusammenfassung 48
3.4. Vergleichende Übersicht alle Gruppen 50
3.4.1. Wichtige anamnestische Angaben 50
3.4.2. Beschwerdebild 50
3.4.3. Auffällige körperliche Untersuchungsbefunde 51
3.4.4. Laborbefunde 52
4. Diskussion 53
5. Literatur 64
6. Zusammenfassung 69

1. Einleitung

Seit 1981 in den USA die ersten Fälle von Pneumocystis carinii-Pneumonie bei bislang gesunden jungen Männern beschrieben wurden (10), wurde das Acquired Immune Deficiency Syndrome weltweit bekannt.
Neben der zuerst betroffenen Gruppe, den männlichen Homosexuellen, traten zunehmend auch Erkrankungen anderer Personen auf, so bei Drogenabhängigen (13), Haitianern (11), Hämophilen (12), weiblichen Sexualpartnern von Erkrankten (16, 31), nach Bluttransfusionen (19), bei Kindern erkrankter Mütter (15) und auch bei Kindern, die in engem Kontakt mit Erkrankten gelebt hatten (46a, 52a) und neuerdings auch bei Afrikanern aus dem tropischen Afrika (18, 35, 55, 62).

In den USA haben die Neuerkrankungen ständig zugenommen, bis zum 15.11.1983 waren dort 2788 Fälle gemeldet (37), der Anstieg erfolgt jetzt in letzter Zeit offenbar langsamer (60).

AIDS hat sich auch geographisch ausgebreitet, in Europa waren bis Oktober 1983 in 15 Ländern insgesamt 267 Erkrankungen gemeldet. (63).
In der Bundesrepublik sind bis Februar 1984 53 Fälle aufgetreten (persönliche Mitteilung J. L'age-Stehr), davon 10 in Frankfurt.

Bereits 1982 verstarben in Frankfurt 3 Patienten mit Acquired Immune Deficiency Syndrome (31a, 53). Die Universitätsklinik wurde danach zunehmend von Kontaktpersonen der Verstorbenen, von Homosexuellen mit Symptomen oder solchen mit Angst vor AIDS aufgesucht.
Es wurde deshalb im Frühjahr 1983 eine Ambulanz für AIDS-Risikopatienten eingerichtet, in der bis 31.1.1984 150 Patienten untersucht wurden.

Bei der Untersuchung dieser Patienten fielen bei zahlreichen homosexuellen Männern Lymphknotenschwellungen und uncharakteristische Beschwerden wie beeinträchtigtes Allgemeinbefinden, Gewichtsverlust, Diarrhoen u.a. auf. Zusätzlich wiesen diese Männer auch einen T-Zell-Defekt (erniedrigte OKT4/OKT8-Ratio) auf. Dieses Bild wurde schon 1982 erstmals in den USA beschrieben (43), es wird jetzt als "Lymphadenopathie-Syndrom" bezeichnet.

Die Beziehungen zwischen dem Lymphadenopathie-Syndrom und AIDS sind bislang nicht geklärt. Es ist denkbar, daß das Lymphadenopathie-Syndrom (LAS) eine blande Variante oder auch eine Vorstufe von AIDS ist. Beweisende Labormethoden zur Klärung dieser Frage stehen derzeit nicht zur Verfügung. Umso wichtiger sind Verlaufsbeobachtungen bei Erkrankten und deren Kontaktpersonen. Mittlerweile liegen in Frankfurt am Main umfangreiche Erfahrungen bei Patienten aus Risikogruppen vor. Da nur derartige Beobachtungen Aussagen über Prognose und Kontagiosität von LAS und AIDS ermöglichen und deshalb von besonderer Wichtigkeit sind, sollen sie hier zusammenfassend dargestellt werden.

2. Patienten und Methode

Bei Patienten, die in die Ambulanz kamen, wurde wie folgt verfahren:

- Ausführliche Anamneseerhebung bezüglich Auslandsreisen (mit sexuellen Kontakten), sexueller Orientierung, Promiskuität, Sexualkontakten zu Erkrankten und zu US-Bürgern in der BRD (jeweils in den letzten 5 Jahren). Wegen schlechter Verwertbarkeit der Angaben wurde auf die Frage nach sexuellen Praktiken verzichtet. Frage nach i. v. Drogenabusus, Amylnitrit, evtl. immunsuppressiver Medikation, Infektionsanamnese, Transfusionen, Behandlung mit Blutprodukten, Hepatitis-Impfung.
  Es wurde nach Symptomen gefragt wie Störung des Allgemeinbefindens (Leistungsabfall, Müdigkeit, Abgeschlagenheit), Schwitzen (insbesondere auch nachts), Gewichtsverlust (ungewollt), Fieber, Durchfall.

  (Zur Terminologie: im folgenden steht Störung des Allgemeinbefindens für Leistungsabfall, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, gleich ob sie einzeln oder zusammen auftraten. Kontakte sind gleichbedeutend mit sexuellen Kontakten).

- Bei der körperlichen Untersuchung wurde besonders geachtet auf Lymphknotenstatus, Leber- und Milzgröße, Lungenbefund, Haut- und Schleimhautveränderungen.

- Laboruntersuchungen bei Erstvorstellung: Blutbild, BSG, Thrombozyten, Vielfachanalyse, Elektrophorese, Hepatitis- und Lues-Serologie.
  Bei Durchfällen erfolgte Stuhluntersuchung auf pathogene Erreger, auf Protozoen (Amöben, Kryptosporidien) und auf sonstige Parasiten.

- Röntgen-Thorax, wenn die letzte Aufnahme älter als ein halbes Jahr war oder bei Beschwerden.

- Bei der Erstvorstellung wurde außerdem intrakutan mit Alt-Tuberkulin (Tine-Test, Cyanamid-Lederle) getestet.

- Wenn der Tine-Test negativ ausfiel und die Patienten Symptome wie Lymphknotenschwellungen, Diarrhoen, Gewichtsverlust, Störung des Allgemeinbefindens hatten, wurden die T-Lymphozyten-Subpopulationen mit Hilfe monoklonaler Antikörper bestimmt. (Die mit OKT4 markierten Zellen werden im weiteren Text als "Helferzellen" bezeichnet. Die mit OKT8 markierten Suppressor-Zytotoxischen-Zellen werden vereinfachend "Suppressorzellen" genannt.)
  Weiter wurden serologische Untersuchungen auf Antikörper gegen folgende Erreger durchgeführt: Zytomegalievirus (CMV), Herpes-simplex-Virus (HSV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Human T-Cell Leukemia-Virus (HTLV).

- Verdächtige Hautefflorescenzen wurden zum Ausschluß eines Kaposi-Sarkoms exstirpiert.

- Aus persistierenden Lymphknotenschwellungen (3 Monate, mindestens bohnengroß, cervical, axillär oder inguinal) wurde eine Probeexstirpation entnommen bzw. wird angestrebt.

Nach Abschluß der Untersuchungen wurden die Patienten in folgende Gruppen eingeteilt:

Gruppe I (n = 21)
Symptomatische Patienten, Kontaktpersonen Erkrankter, Patienten aus Risikogruppen ohne Immundefekt (OKT4/OKT8-Ratio normal).

Gruppe II - Lymphadenopathie-Syndrom (LAS) (n = 46)

Patienten mit persistierenden Lymphknotenschwellungen ($\geq$ 3 Monate, größer als 1 cm, bekannte Ursachen von Lymphknotenvergrößerungen ausgeschlossen). Symptome: Störung des Allgemeinbefindens, Gewichtsverlust, Fieber, Diarrhoen, uncharakteristische Exantheme. Bei ihnen lag ein Immundefekt vor (OKT4/OKT8-Ratio erniedrigt auf $\leq$ 1.1, normal 2.13 ± 0.92).

Gruppe III - AIDS (n = 10)

Patienten mit vollausgebildetem AIDS nach der Definition des CDC (64): zusätzlich zu uncharakteristischen Beschwerden (s. Gruppe II) opportunistische Infektionen z. B. Pneumocystis carinii - Pneumonie (PCP) oder Kaposi-Sarkom (KS). Ausgeprägter Immundefekt (OKT4/ OKT8-Ratio $<$ 0.5) mit absoluter Lymphopenie.

Die Patienten kamen in vereinbarten Abständen zu Kontrolluntersuchungen: Gruppe I etwa halbjährlich, Gruppe II in 6 - 8 wöchigen Abständen. Mit den Patienten der Gruppe III wurden individuelle Vorstellungstermine vereinbart. Alle Patienten wurden aufgefordert, sich bei akuten Beschwerden auch unabhängig von diesen Terminen vorzustellen.
Die Beobachtungszeit für die Gruppe II liegt zwischen 3 und 16 Monaten, sie beträgt im Mittel 8,4 Monate. Patienten der Gruppe I werden zwischen 4 und 24 Monaten beobachtet, im Mittel über 8,4 Monate.

3. Ergebnisse

Da die Gruppe II - Lymphadenopathie-Syndrom im Rahmen dieser Arbeit von besonderem Interesse war, werden die Ergebnisse dieser Gruppe zuerst dargestellt.

3.1. Gruppe II - Lymphadenopathie-Syndrom

3.1.1. Epidemiologie/Anamnese

Alle 46 Patienten der Gruppe II sind männlich. Sie sind zwischen 20 und 46 Jahre alt, im Durchschnitt 31 Jahre. Es waren

bis 20 Jahre alt	1 Patient
21 - 30 Jahre alt	23 Patienten
31 - 40 Jahre alt	17 Patienten
über 40 Jahre alt	5 Patienten.

Berufe/Tätigkeitsgebiete	Anzahl Patienten
medizinischer Bereich	4
Fluggesellschaft	5
Kaufmännischer/Verwaltungsbereich	9
künstlerischer Beruf	2
Gastronomie	5
Handwerk	6
Kraftfahrer	2
sonst. Studenten/Akademiker	8
sonstige	5

Sexualanamnese (letzte 5 Jahre)

homosexuell	38/46
bisexuell[1]	7/46
Häufig wechselnde Geschlechtspartner (über 10 pro Jahr)	39/46
Kontakt zu Erkrankten[2] (LAS oder AIDS)	20/46
fraglich Kontakt zu Erkrankten	9/46
Kontakt zu US-Bürgern in der BRD	31/46
fraglich Kontakt zu US-Bürgern in der BRD	2/46

1 auch Kontakt zu Frauen, überwiegend aber zu Männern

2 zu AIDS 9 Pat., zu LAS 16 Pat. (5 Pat. zu LAS und AIDS)

Reiseanamnese (letzte 5 Jahre, mit sexuellen Kontakten)

USA		21/46
Amsterdam		18/46
Paris		9/46
andere europäische Großstädte		7/46
deutsche Großstädte	Berlin	14/46
	München	12/46
	Köln	4/46
	Hamburg	3/46
Südeuropa		7/46
tropisches Afrika		3/46
Karibik		3/46

sonstige Reisen: Südamerika (2 Pat.), Kanarische Inseln, Tunesien, Südafrika, Kanada, Ostasien, Australien (jeweils 1 Pat.)

Bluttransfusionen oder Blutprodukte hatte keiner der Patienten erhalten (1Patient war nicht ganz sicher, ob er Gamma-Globuline erhalten hatte), keiner war gegen Hepatitis B geimpft worden.

I. v. Drogenabusus fehlte in der Anamnese der Patienten der Gruppe II, 27 Patienten benutzten Amylnitrit.

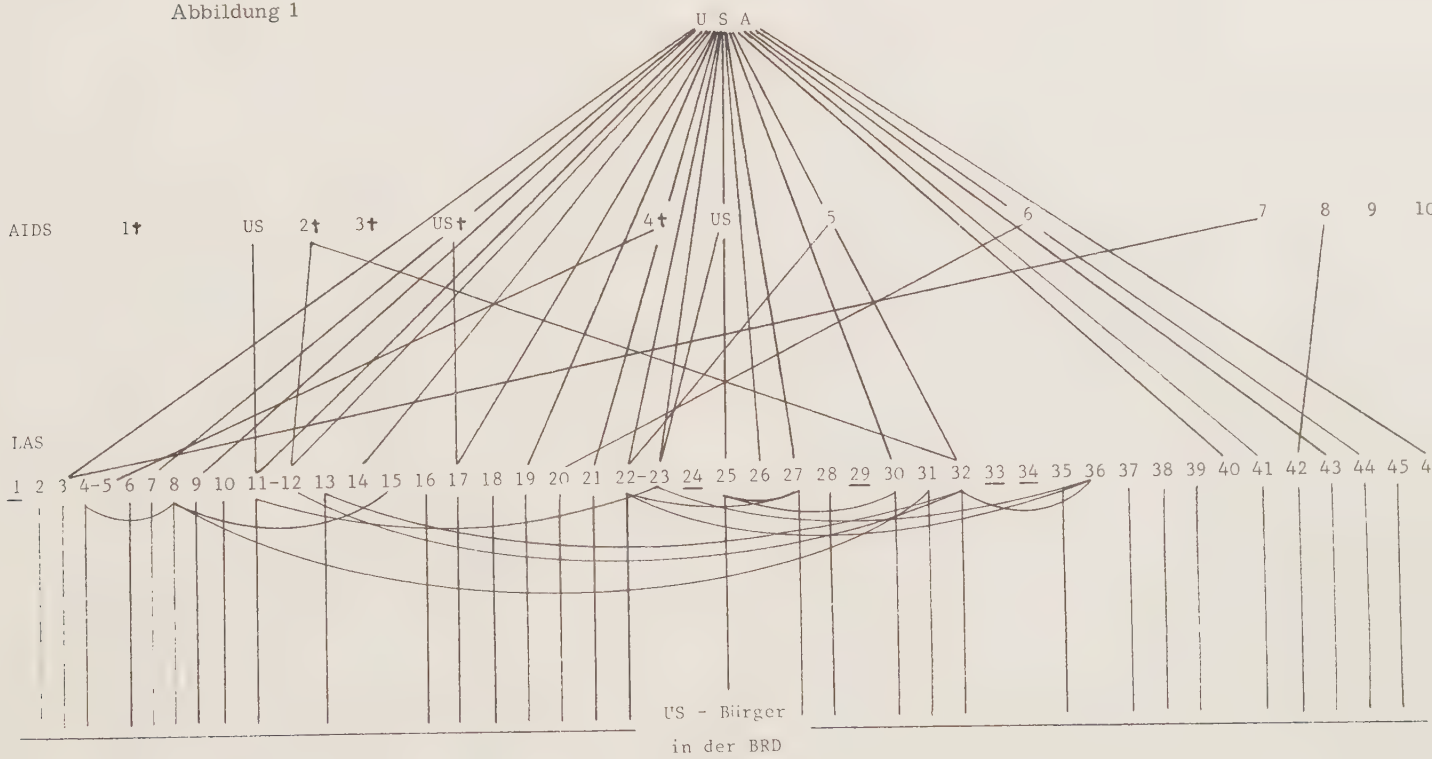
Kontakte in USA, zu US-Bürgern in der BRD oder zu Erkrankten sind in der Abbildung 1 zusammen dargestellt.
5 Patienten hatten keine sicheren Kontakte. Zwei von ihnen gaben fraglichen Kontakt zu Erkrankten und häufig wechselnde Geschlechtspartner an. Zwei weitere haben häufig wechselnde Kontakte, einer davon auch in Amsterdam. Der fünfte Patient, der einzige nicht Homo- oder Bisexuelle (er wurde von mehreren Kollegen ausführlich exploriert), hatte früher häufig wechselnde Kontakte zu Frauen, war wiederholt in Afrika, aber ohne Kontakte zur dortigen Bevölkerung.

Infektionsanamnese

Gonorrhoe	32/46 (davon 15 mehrfach, 3 über 10 mal!)
Lues	30/46 (7 mehrmals, 1 Pat. 5 mal)
Hepatitis B	17/46 (3 mal chronisch)
Hepatitis A	4/46
Herpes simplex oral	8/46 (3 Pat. rezidivierend)
genital	6/46 (2 Pat. rezidivierend)
Hautinfektionen	8/46 (davon 5 "Pilzinfektionen")
Harnwegsinfektion	3/46
Amöbiasis	3/46
segmentaler Zoster	2/46
Candida oral	1/46

sonstige Infektionen: Angina (3 Pat.), Mononukleose, Trichomonaden, Shigellen, unspezifische Urethritis (je 1 Pat.).
Ein Patient ist anfällig für Bronchitis.

Abbildung 1



Die USA-Kontakte der Patienten mit AIDS sind nicht dargestellt.

Gründe für das Aufsuchen der Ambulanz waren

Symptome (siehe unten)	bei 29 Patienten
Kontakte zu Erkrankten	bei 7 Patienten
Symptome und Angst vor AIDS	bei 6 Patienten
Symptome und Kontakte	bei 2 Patienten
Vorsorge	bei 2 Patienten.

Ein Angestellter eines Sauna- und Gastronomiebetriebes für Homosexuelle wurde von seinem Arbeitgeber zur Untersuchung geschickt.

Anamnestische Symptome

Störung des Allgemeinbefindens	31/46
Gewichtsverlust	26/46
Schwitzen	18/46
Diarrhoen ohne Erregernachweis	17/46
Lymphknotenschwellungen	20/46
Pruritus	12/46
Fieber	10/46
Gliederschmerzen	10/46
Nachtschweiß	5/46

Diese Symptome traten zwischen einer Woche und 17 Monaten vor der ersten Vorstellung in der Ambulanz auf, im Durchschnitt 3 1/2 Monate vorher. 4 Patienten gaben die Dauer ihrer Symptome nicht an, 9 Patienten hatten anamnestisch keine Symptome.

Bei den übrigen bestanden die Symptome bei Erstvorstellung

bis 3 Monate	14 Patienten
bis 6 Monate	11 Patienten
bis 9 Monate	2 Patienten
bis 12 Monate	4 Patienten
mehr als 12 Monate	2 Patienten.

3.1.2. Beschwerdebild

Das Beschwerdebild stimmt im wesentlichen mit den anamnestischen Symptomen überein. Die Erkrankung begann in der Regel schleichend.

Die Störung des Allgemeinbefindens war bei 2 Patienten nach eigenen Vermutungen psychogen bedingt (Examen).

Bei 3 Männern trat Gewichtsverlust während eines Kliniksaufenthaltes auf (2 mal Operationen, 1 mal Zosterinfektion).
24 Patienten machten genaue Angaben über das Ausmaß des Gewichtsverlusts:

bis 5 % des Körpergewichts	10 Patienten
5 - 10 % des Körpergewichts	11 Patienten
über 10 % des Körpergewichts	3 Patienten.

Die Diarrhoen verliefen bei 2 Patienten schwer: Einer von ihnen litt nach Antibiotikatherapie wegen eitriger Proktitis mit perianalem Ulcus unter 6 Wochen lang rezidivierenden wäßrigen Durchfällen. Stuhluntersuchungen auf pathogene Erreger verliefen wiederholt negativ. Therapieversuche mit Cotrimoxazol und Vancomycin brachten keine anhaltende Besserung. Nach 5 Wochen konnte Candida albicans im Stuhl nachgewiesen werden, und die Durchfälle sistierten unter Nystatingabe. Der Zweite wurde wegen anhaltenden Diarrhoen stationär aufgenommen. Während des stationären Aufenthalts traten keine Durchfälle mehr auf. Bei ihm bestand der Verdacht auf eine allergische Genese: der Patient ist Atopiker, Rhinitis allergica seit Jahren, als Kind Milchschorf, jetzt seit Monaten Zunahme einer Neurodermitis, massive IgE-Erhöhung im Serum. Gewichtsabnahme von 8 kg in 10 Monaten. Seit er Milch und Eier von der Nahrung wegläßt, sind keine Diarrhoen mehr aufgetreten, und er hat 5 kg an Gewicht zugenommen.
Bei den übrigen Patienten waren die Diarrhoen kurzdauernd (ca. 1 Woche, 2 mal bis 3 Wochen) und selbstheilend, Stuhlkonsistenz breiig bis wäßrig oder wechselnd mit normal geformten Stühlen, bis zu 5 Stuhlentleerungen am Tag, meist 3 - 4. Die Stuhluntersuchungen auf pathogene Erreger verliefen negativ.

Zusätzlich zu denen, die es anamnestisch angaben, trat bei 3 weiteren Patienten Fieber unklarer Genese im Beobachtungszeitraum auf. 6 mal kam es über Monate rezidivierend zu erhöhten Temperaturen (38 - 38.6 Grad C), 2 Patienten berichteten über Fieberschübe in der Anamnese.

Gliederschmerzen traten in zwei Fällen im Rahmen einer Hepatitis auf, bei einem anderen Patienten war der Anti-Streptolysin-Titer erhöht. Über Schmerzen anderer Lokalisation klagten 10 Patienten, und zwar im Kopf, Thorax- oder Abdominalbereich. 2 Patienten litten unter einer Post-Zoster-Neuralgie.

Magenbeschwerden und Appetitlosigkeit kamen bei jeweils 3 Patienten vor. Auf Befragen gaben 18 Patienten Husten an, 14 von ihnen sind starke Raucher. Sonstige Beschwerden waren: vermehrter Haarausfall (4 Pat.), Nachlassen der Sehfähigkeit (2 Pat.), Heuschnupfen (3 Pat.), Schwindelgefühl und Schwächeanfälle (je 1 Pat.).

Infektionen im Beobachtungszeitraum	Anzahl Patienten	
Gonorrhoe	4	
Candidiasis	4	(davon oral 2, oral + genital 1 intestinal 1)
Harnwegsinfektion	3	
Lues	2	
Angina	2	
Herpes genitalis	2	
Hepatitis	2	
Abszeß (Nasenwurzel)	1	
segmentaler Zoster	1	
Molluscum contagiosum	1	
andere Hautinfektionen	3	(disseminierte Furunkulose, Verrucae vulgares, Staphylokokkendermatitis)

Infektionshäufigkeit insgesamt (anamnestisch und im Beobachtungszeitraum)

Gonorrhoe	32/46	(17 mehrfach)
Lues	30/46	(7 mehrfach)
Hepatitis B	19/46	(3 chronische)
Hepatitis A	4/46	
Hautinfektionen	11/46	(davon 5 "Pilzinfektionen")
Herpes simplex oral	7/46	(3 Pat. rezidivierend)
genital	6/46	(2 Pat. rezidivierend)
Candidiasis	5/46	(davon 3 oral, 1 oral + genital, 1 intestinal)
Harnwegsinfektion	5/46	
Amöbiasis	3/46	
segmentaler Zoster	3/46	

sonstige Infektionen: Angina (3 Pat.), Mononukleose, Trichomonaden, Shigellen, unspezifische Urethritis, Abszeß (je 1 Pat.)

3.1.3. Körperlicher Untersuchungsbefund

Auffällige körperliche Untersuchungsbefunde

Lymphknotenschwellung peripher	46/46
uncharakteristisches Exanthem	17/46
Splenomegalie (sonographisch)	8/22
Hepatomegalie (sonographisch)	3/22
Candidiasis oral	3/46
genital	1/46
Herpes simplex oral	1/46
genital	2/46
Lungenauskultation pathologisch	2/46
Röntgen-Thorax pathologisch	2/46

Lokalisation der Lymphknotenschwellungen:	(Anzahl Patienten)
generalisiert (i.d.R. inguinal, cervical und axillär)	30
inguinal und cervical	8
cervical	4
inguinal und axillär	3
axillär	1

Gewöhnlich waren die Lymphknoten erbs- bis bohnengroß, bei 7 Patienten bestanden bis pflaumengroße Drüsenschwellungen. Die Lymphknoten waren beweglich und von derber Konsistenz. Bei normaler Palpation schmerzten sie nicht. Schmerzhafte Lymphknotenvergrößerungen wurden beobachtet beim Entstehen, bei großen Lymphomen an exponierten Stellen (Axilla), gleichzeitig bestanden in zwei Fällen Infektionen in der Region, einmal trat Fieber auf. Insgesamt wurden Veränderungen des Lymphknotenstatus in 11 Fällen beobachtet: 8 mal kam es zu Vergrößerung oder Neuauftreten geschwollener Lymphdrüsen, 2 mal nahmen die Drüsenschwellungen ab, 1 mal gleichzeitig Ab- und Zunahme (verschiedene Regionen).

Bei 17 Patienten fand sich ein uncharakteristisches Exanthem: Die Effloreszenzen waren teils schuppend, teils kleinfleckig, gelegentlich von Juckreiz begleitet. Sie konnten nach Ansicht von Dermatologen keinem speziellen Krankheitsbild zugeordnet werden. Lokalisation besonders lichtexponierte Körperstellen, Gesicht, Oberarme, Oberkörper. Generalisierte Exantheme traten bei 3 Patienten auf.
Die Candida-Infektion der Mundschleimhaut trat bei 2 Patienten rezidivierend auf, bei einem von ihnen wurde das zweite Mal gleichzeitig eine Candidiasis im Genitalbereich beobachtet.
Sonstige Hautveränderungen waren allergischer Art (2 Pat., ein Exanthem, ein Kontaktekzem), Mundwinkelrhagaden, Fußmykose (je 2 Pat.), segmentaler Zoster, disseminierte Furunkulose, Verrucae vulgares im Bartbereich, Analekzem, Histiozytome, Neurodermitis, Naevi, Schuppenflechte, Pigmentstörung nach Insolation (je 1 Pat.).

3 Patienten berichteten über verstärkte Sonnenempfindlichkeit, bei ihnen kam es nach kurzer Sonnenbestrahlung zu Erythemen.

2 Männer hatten einen pathologischen Lungenauskultationsbefund (Rasselgeräusche bzw. Spastik bei bekannter chronischer Bronchitis), waren aber röntgenologisch unauffällig.
Pathologische Röntgenbefunde der Lungen wurden zweimal erhoben: Einmal eine Hilusverdichtung, keine Beschwerden bis auf Raucherhusten. Bei dem zweiten Patienten fand sich eine periphere noduläre Zeichnungsvermehrung. Histologisch wurde eine Sarkoidose diagnostiziert, der Patient ist beschwerdefrei (beobachtet seit 9 Monaten).

Weiter fielen bei der körperlichen Untersuchung auf: periphere Muskelatrophien (2 Pat.), Sensibilitätsstörung im Ellbogenbereich, chronische Konjunktivitis, geschwollene Augen (je 1 Pat.).

3.1.4. Tine - Test

Der Tine-Test war negativ bei allen 46 Patienten. Bei einem Patienten war der Test bei Wiederholung positiv, zeigte aber keine typische Infiltration und war teils nekrotisch. Gleichzeitig kam es zum Abfall der OKT4/OKT8-Ratio.

3.1.5 Laborbefunde

BSG-Erhöhung (1 St. > 15)	5/46
Leukopenie (< 4000/mm^3)	6/46
absolute Lymphozytose (> 2500/mm^3)	18/46
absolute Lymphopenie (< 1350/mm^3)	3/46
Differentialblutbild	
Linksverschiebung (> 5 Stäbe, evtl. Jugendliche, passager)	9/46
relative Lymphozytose (≥ 52 %, passager)	15/46
Monozytose (> 12 %, passager)	5/46
Eosinophilie (> 6 %)	2/46
Transaminasenerhöhungen	8/46
Quick erniedrigt	1/46
Immunglobuline IgG erhöht	16/45
IgM erhöht	6/45
IgA erhöht	3/45
Elektrophorese Albumin vermindert	3/44
Alpha2-Globulin vermehrt	1/44
Beta-Globulin vermindert	10/44
Gamma-Globulin vermehrt	15/44
OKT4/OKT8-Ratio < 0.5	18/46
0.5 - 1.0	24/46
> 1.0 - 1.1	4/46
Helferzellen vermindert	7/46
Suppressorzellen vermehrt	20/46
Helferzellen vermindert und Suppressorzellen vermehrt	19/46
Hepatitis B-Serologie Antikörper-Träger	35/46
Antigen-Träger	3/46
Antikörper gegen Zytomegalie IgG	44/46
IgM	5/46
Antikörper gegen Herpes simplex IgG	36/41
IgM	3/41
Paul-Bunnell negativ	41/41
Varizella-Zoster IgG (1 Patient, Zosterinfektion)	1: 1280 1: 5120 1: 10240

HTLV-Antikörper positiv	5/24
fraglich positiv	4/24
negativ	15/24
Lues-Serologie positiv	28/46
Antikörper gegen Toxoplasmose	26/42
Antikörper gegen Amöben	1/34
Rheumaserologie ASt erhöht	1/ 8
C-reaktives Protein	0/ 7
Rheumafaktor positiv	1/15
Lupus erythematodes-Serologie IFT auf antinukleäre Antikörper	0/12
DNS-Antikörper	0/11

Die BSG-Erhöhung ging zweimal einher mit schlechtem Allgemeinzustand, in zwei weiteren Fällen bestanden Infektionen.

Die Leukopenie war begleitet von exanthematischem Krankheitsbild (2 Pat.), von Analgetikaabusus und schlechtem Befinden (je 1 Pat.).

Absolute Lymphopenie fand sich bei einem Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis und bei einem Patienten in schlechtem Allgemeinzustand.

Die Transaminasen waren nur leicht erhöht: SGOT bis 34 U/l, SGPT bis 87 U/l, Gamma-GT bis 54 U/l. Ein Patient hatte nach Mononukleose eine Gamma-GT-Erhöhung bis auf 147 U/l.
Die Leberenzymwerte waren bei Kontrollen normal außer bei zwei Patienten mit chronischer Hepatitis, bei ihnen waren SGOT und SGPT weiter leicht erhöht.

Der Quick-Wert war bei einem Patienten mit chronischer Hepatitis leicht erniedrigt (55 %).

IgG war erhöht bei akuten Infektionen (5 Pat.), bei chronischer Hepatitis (2 Pat.), bei Diarrhoen (2 Pat.).
IgM war erhöht bei Diarrhoen (2 Pat.), nach Hepatitis (2 Pat.).
Alle Patienten, bei denen IgA erhöht war, litten unter Durchfällen.

In der Elektrophorese fand sich eine Verminderung der Albuminfraktion bei 2 Patienten mit Durchfällen. Alpha2-Globulin war vermehrt nach Gonorrhoe. Die Gamma-Globuline waren vermehrt bei akuten Infektionen (4 Pat.), chronischer Hepatitis (3 Pat.), Durchfällen (2 Pat.).

Zuordnung zur Gruppe OKT4/OKT8-Ratio < 0.5 erfolgte, wenn bei Kontrollen zwei Werte unter 0.5 lagen.

Antikörper gegen Hepatitis B hatten 35 Patienten. In 16 Fällen ist die Infektion offenbar inapparent verlaufen (vgl. Infektionen anamnestisch und im Beobachtungszeitraum).
Bei 3 Patienten ist seit Jahren eine chronische Hepatitis bekannt. Serologische Befundkonstellation dieser Patienten war: HBs-Ag positiv, HBe-Ag positiv, Anti-HBc positiv, Anti-HBe negativ, Anti-HBs negativ.

Antikörper der IgM-Klasse gegen Zytomegalie-Virus wurden einmal nach Mononukleose nachgewiesen, der Paul-Bunnell-Test war positiv. Bei Kontrolluntersuchungen waren IgM-Antikörper nicht mehr nachzuweisen.

Untersuchungen auf Antikörper der IgM-Klasse gegen Herpes simplex-Virus fielen bei Kontrollen negativ aus.

3.1.6. Histologie

Bei 11 Patienten wurde Lymphknotengewebe aus cervicalen, axillären oder inguinalen Lymphknoten untersucht.
Ergebnis: Bei 10 Patienten unspezifische chronische Lymphadenitis mit follikulärer Hyperplasie. Bei dem elften Patienten eigenartige follikuläre Hyperplasie mit eindeutig veränderter Reagibilität des lymphoretikulären Gewebes.

Bei einem Patienten ergab die histologische Untersuchung Kaposi-Sarkom-verdächtiger Hautherde die Diagnose Histiozytom.

3.1.7. Medikamente

Im letzten halben Jahr vor der Vorstellung bzw. im Beobachtungszeitraum wurden 16 Patienten mit Antibiotika behandelt, dreien von ihnen war prophylaktisch Cotrimoxazol verordnet worden.
4 Männer wurden wegen Candida-Infektionen antimykotisch behandelt.
Ein Patient erhielt während seiner Zosterinfektion das Virostatikum Acyclovir.
Eine systemische Steroidtherapie fand sich bei 2 Patienten in der Anamnese: Einer von ihnen hatte sie "früher" wegen Heuschnupfen eingenommen. Der zweite Patient wurde 5 Monate vor der Erstvorstellung in der Ambulanz ca. 14 Tage lang mit Prednison behandelt (unter "Sicherheitsbehandlung" wegen hochpositiver Lues-Serologie, allerdings 19S-IgM-FTA nicht reaktiv, mit Depot-Penicillin traten Fieber bis 39,5 Grad C und Fingergelenkschwellungen auf; von einer Herxheimer-Reaktion ausgehend wurde Prednison verordnet).
Lokal anzuwendende Steroide waren 6 Patienten verschrieben worden. 3 von ihnen trugen die Salben gelegentlich auf, ein Mann hatte bis 6 Wochen vor der ersten immunologischen Untersuchung regelmäßig Steroidsalben benutzt wegen einer seit Monaten verstärkten Neurodermitis.
12 Patienten wurden drei Monate lang mit dem Immunmodulator Bestatin behandelt.
Weiter wurden folgende Medikamente eingenommen: Tranquilizer (4 Pat.), Thyroxin, Analgetika (je 2 Pat.), Schlafmittel, Antipyretika, Antacida, Antitussiva, Mukolytika, "Leberschutz"-Medikamente (jeweils 1 Pat.).

Ein Patient war vor 3 Jahren mit Frischzellen behandelt worden.

3.1.8. Stationäre Behandlung

Stationäre Aufnahme erfolgte im Rahmen der jetzigen Erkrankung bei 9 Patienten 11 mal (2Patienten wurden zweimal stationär behandelt). Grund waren Abklärung unklarer Lymphknotenschwellungen in 3 Fällen, akute Beschwerden in 8 Fällen und zwar: Harnwegsinfektion (2 Pat.), segmentaler Zoster, akute Hepatitis B, eitrige Proktitis mit perianalem Ulcus, schwere Durchfälle, starke Schmerzen im Kieferbereich, Analfissur-Op (je 1 Pat.).

3.1.9. Verlaufsbeobachtungen bei Lymphadenopathie-Syndrom
Klinik und Immunologie

Der klinische Zustand hat sich bei 2 Patienten verschlechtert. Beide hatten schon bei der Erstuntersuchung einen ausgeprägten Immundefekt, OKT4/OKT8-Ratio unter 0.5, Verminderung von Helferzellen, in einem Fall auch von Lymphozyten.

Der erste Patient hatte bereits bei Erstvorstellung ausgeprägte Symptome: Gewichtsverlust über 10 % des Körpergewichts, Fieberschübe, Krankheitsgefühl, generalisierter Pruritus, Gelenkbeschwerden. Im Verlauf traten 2 mal Candida-Infektionen und eine rezidivierende Harnwegsinfektion auf. Zusätzlich wurde neuerdings auch eine Muskelatrophie im Skapulabereich beobachtet. Der Patient ist dauernd beeinträchtigt und arbeitsunfähig.

Der Zweite gab bei der Erstvorstellung Gewichtsverlust und Leistungsminderung an. Im weiteren Verlauf entwickelte sich eine segmentale Zosterinfektion, die unter Acyclovir abheilte. Später trat ein Molluscum contagiosum des Augenlids auf. Der Patient hatte Fieber, worunter die Lymphknotenschwellungen zunahmen. Er leidet an einer progredienten Muskelatrophie des linken Oberschenkels. Sein Allgemeinbefinden ist zunehmend beeinträchtigt. Er geht, soweit möglich, seiner Arbeit nach, wobei die Angst vor dem Verlust des Arbeitsplatzes auch eine Rolle spielt.

Besser geht es 7 Patienten. Störung des Allgemeinbefindens verschwand, Gewichtsverlust sistierte, Fieber trat nicht mehr auf. In einem Fall wurden schwere Diarrhoen erfolgreich behandelt. Die klinische Besserung korreliert in 5 Fällen mit Besserung des immunologischen Befundes, der bei zwei Patienten bei Erstuntersuchung ausgeprägt pathologisch verändert war (OKT4/OKT8 < 0.5). Bei einem von ihnen hat sich die deutliche Verminderung von Helferzellen nach 5 Monaten zurückgebildet.

Bei den übrigen Patienten ist der Zustand im wesentlichen unverändert. Insgesamt sind derzeit 26/46 beschwerdefrei, darunter 8 mit ausgeprägtem Immundefekt (OKT4/OKT8-Ratio unter 0.5). Bei keinem Patienten kam es zu einer deutlichen Rückbildung vergrößerter Lymphknoten, die Drüsenschwellungen persistieren zum großen Teil unverändert (siehe auch unter 3.1.3.).

Übersicht: klinischer Verlauf des Lymphadenopathie - Syndroms (44 Patienten)

Beobachtungszeit	Patienten	konstant	schlechter	besser	unbekannt
13 - 15 Monate	3	3			
10 - 12 Monate	6	5	1		
7 - 9 Monate	20	13	1	5	1
4 - 6 Monate	11	9		2	
bis 3 Monate	4	2			2

2 Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom entwickelten Symptome und Immundefekt erst während der Beobachtungszeit. Sie waren anfangs der Gruppe I zugeordnet und werden dort unter Verlaufsbeobachtungen aufgeführt.

Übersicht: Verlauf bei Lymphadenopathie-Syndrom Klinik und Immunologie (24 Patienten)

		Klinik			Immunologie		
Beobachtungszeit (Monate)	Patienten	konstant	schlechter	besser	konstant	schlechter	besser
13 - 15	3	3			2	1	
10 - 12	6	5	1		6		
7 - 9	12	6	1	5	7		5
4 - 6	3	1		2	2		1

Verbesserung der immunologischen Parameter =

1) Anstieg der zuvor erniedrigten OKT4-Zellen
2) Abfall der zuvor erhöhten OKT8-Zellen
3) Anstieg der OKT4/OKT8-Ratio

Verschlechterung der immunologischen Parameter =

1) zunehmende Lymphopenie
2) Abfall der OKT4-Zellen
3) Abfall der OKT8-Zellen
4) Reduzierung der OKT4/OKT8-Ratio

OKT4-Zellen = Helferzellen, OKT8-Zellen = Suppressor-Zytotoxische Zellen.

Die Tendenz muß sich in mindestens 2 aufeinanderfolgenden Bestimmungen in wenigstens 8-wöchigem Abstand bestätigen.

Veränderungen der OKT4/OKT8-Ratio, der T-Lymphozyten-Subpopulationen und der Gesamt-Lymphozyten

ohne Bestatin (12 Pat.)

OKT4/OKT8-Ratio	Helfer- und Suppressorzellen, Gesamtlymphozyten
konstant (Differenz < 0.2) 7 Pat.	6 Pat. gleich
	1 Pat. Abnahme von Helfer- und Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten
angestiegen 3 Pat.	2 Pat. Abnahme von Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten, Helferzellen gleichbleibend vermindert
	1 Pat. Zunahme verminderter Helferzellen auf normal, Abnahme der Suppressorzellen
schwankend 2 Pat.	1 Pat. wechselnd Zu- und Abnahme der Helferzellen, Abnahme von Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten
	1 Pat. Ab- und Zunahme[1] der Helferzellen und Gesamtlymphozyten, Zu- und Abnahme[1] der Suppressorzellen

unter Bestatin-Therapie (12 Pat.)

OKT4/OKT8-Ratio	Helfer- und Suppressorzellen, Gesamtlymphozyten
konstant 3 Pat.	1 Pat. Abnahme von Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten
	1 Pat. Zu- und Abnahme von Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten
	1 Pat. Ab- und Zunahme von Helfer- und Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten
angestiegen 7 Pat.	2 Pat. Abnahme von Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten, Helferzellen gleichbleibend vermindert
	1 Pat. Abnahme von Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten bei normalen Helferzellen
	2 Pat. Zu- und Abnahme } von Helfer- und Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten, Normalbefund, OKT4/OKT8 > 1.1
	2 Pat. Ab- und Zunahme }
schwankend 2 Pat.	1 Pat. Ab- und Zunahme } von Helfer- und Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten sowie der OKT4/OKT8-Ratio
	1 Pat. Zu- und Abnahme }

1 Zu- und Abnahme bzw. umgekehrt bedeutet zeitliche Reihenfolge

Die OKT4/OKT8-Ratio stieg im Verlauf bei 10 Patienten an, nur in 6 Fällen bedeutete dies jedoch eine Normalisierung der einzelnen Zellpopulationen (einmal partiell).
Unter Bestatin kam es zur Abnahme als auch zur Zunahme von Helfer- und Suppressorzellen und Gesamtlymphozyten, wobei die Veränderungen bei einzelnen Patienten in entgegengesetzter Richtung verliefen.
Auch bei den Patienten, die nicht mit Bestatin behandelt wurden, kamen Veränderungen von Zellpopulationen vor, allerdings nur bei 6 von 12, dagegen bei allen 12 Patienten unter Bestatin.
Wegen der Bestatin-Therapie wurde die Bestimmung der T-Lymphozyten-Subpopulationen häufiger vorgenommen, i.a. innerhalb 4 Monaten 4 mal. Bei den übrigen Patienten wurden Kontrolluntersuchungen in 3 - 6 monatigen Abständen durchgeführt. Die Gruppen sind deshalb nicht vergleichbar.

3.1.10. Beziehung immunologischer Parameter zur Klinik des Lymphadenopathie-Syndroms

Die erniedrigte OKT4/OKT8-Ratio ist bedingt durch verschiedene "Muster" der Veränderung der T-Lymphozytensubpopulationen: Helferzell-Verminderung, Suppressorzell-Vermehrung oder beides (siehe unten).
Welcher Parameter ist nun am aussagefähigsten in Beziehung zur Klinik?

	Helferzell↓	Helferzell↓ + Suppressorzell↑	Suppressorzell↑
OKT4/OKT8 < 0.5 n = 18	3	12	3
OKT4/OKT8 ≥ 0.5 n = 28	4	7	17

Eine Verminderung von Helferzellen kommt vor bei 15/18 mit einer OKT4/OKT8-Ratio < 0.5 und bei 11/28 mit einer OKT4/OKT8-Ratio ≥ 0.5.
Eine alleinige Vermehrung der Suppressorzellen bei normalen Helferzellen kommt vor bei 3/18 mit OKT4/OKT8 < 0.5 und bei 17/28 mit OKT4/OKT8 ≥ 0.5.

A) Häufigkeit von Beschwerden

Beschwerdebild: Störung des Allgemeinbefindens, Fieber, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Gliederschmerzen, Pruritus, Schwitzen, Nachtschweiß. Alle Beschwerden wurden gleich gewertet, was sicher nicht ganz korrekt ist, da Gewichtsverlust und Diarrhoe eher schlechte Zeichen sind.

	Anzahl der Beschwerden								
	0[x]	1	2	3	4	5	6	7	Beschwerden pro Patient
alle Patienten n = 46	6	3	6	16	7	4	3	1	3
OKT4/OKT8 < 0.5 n = 18	1	1	1	5	5	3	1	1	3.7
OKT4/OKT8 ≥ 0.5 n = 28	5	2	5	11	2	1	2		2.5
Helferzell ↓ n = 7				3	2	1	1		4
Helferzell ↓ + Suppressorzell ↑ n = 19		2	4	6	4	1	1	1	3.3
Suppressorzell ↑ n = 20	6	1	2	7	1	2	1		2.3

	Anzahl der Beschwerden		
	0	bis 3	über 3
alle Patienten n = 46	6 (13 %)	31 (67,4%)	15 (32,6%)
OKT4/OKT8 < 0.5 n = 18	1 (5,6%)	8 (44,4%)	10 (55,6%)
OKT4/OKT8 ≥ 0.5 n = 28	5 (17,9%)	23 (82,1%)	5 (17,9%)
Helferzell ↓ n = 7		3 (42,9%)	4 (57,1%)
Helferzell ↓ + Suppressorzell ↑ n = 19		12 (63,2%)	7 (36,8%)
Suppressorzell ↑ n = 20	6 (30 %)	16 (80 %)	4 (20 %)

x 0 bedeutet keine, 1 eine, 2 zwei der oben angegebenen Beschwerden, usw.

Die Anzahl der Beschwerden pro Patient korreliert mit der Höhe der OKT4/OKT8-Ratio (3.7 bei Werten unter 0.5, 2.5 bei höheren Werten), bei alleiniger Helferzellverminderung beträgt sie 4 gegenüber 2.3 bei isolierter Vermehrung der Suppressorzellen.
Wenn nur die Suppressorzellen vermehrt waren, gaben 30 % der Patienten keine Beschwerden an, 20% von ihnen hatten über 3 Beschwerden. Von den Patienten mit Helferzellverminderung war keiner beschwerdefrei, 57,1 % (nur Helferzellverminderung) bzw. 36,8 % (Helferzellverminderung und Suppressorzellvermehrung) nannten mehr als 3 Beschwerden.

	Störung des Allgemeinbefindens	Fieber	Diarrhoe	Gewichts-verlust
alle Patienten n = 46	31 (67,4%)	13 (28,3%)	17 (37 %)	26 (56,5%)
OKT4/OKT8 < 0.5 n = 18	15 (83,3%)	8 (44,4%)	7 (38,9%)	12 (66,7%)
OKT4/OKT8 ≥ 0.5 n = 28	16 (57,1%)	5 (17,9%)	10 (35,7%)	14 (50 %)
Helferzell↓ n = 7	7 (100 %)	1 (14,3%)	3 (42,9%)	5 (71,4%)
Helferzell↓ + Suppressorzell↑ n = 19	14 (73,7%)	7 (36,8%)	6 (31,6%)	12 (63,2%)
Suppressorzell↑ n = 20	10 (50 %)	5 (25 %)	8 (40 %)	9 (45 %)

Störung des Allgemeinbefindens, Fieber und Gewichtsverlust waren verbreiteter bei einer OKT4/OKT8-Ratio unter 0.5 als bei höheren Werten des Quotienten. Patienten mit Helferzellverminderung litten häufiger unter Beeinträchtigung ihres Befindens und Gewichtsverlust als solche, bei denen nur die Suppressorzellen vermehrt waren (100 und 73,7 % gegenüber 50 %; 71,4 % und 63,2 % gegenüber 45 %).

B) Hepato-/Splenomegalie und uncharakteristische Exantheme

Die Vergrößerung von Leber und/oder Milz wurde sonographisch diagnostiziert. Die uncharakteristischen Exantheme sind unter 3.1.3. beschrieben.

	Hepato-/Splenomegalie	uncharakt. Exantheme
alle Patienten	8/22 (36,4%)	17/46 (37 %)
OKT4/OKT8 < 0.5	5/10 (50 %)	6/18 (33,3%)
OKT4/OKT8 ≥ 0.5	3/12 (25 %)	11/28 (39,3%)
Helferzell ↓	2/5 (40 %)	3/7 (42,9%)
Helferzell ↓ + Suppressorzell ↑	3/10 (33,3%)	8/19 (42,1%)
Suppressorzell ↑	3/7 (42,9%)	6/20 (30 %)

Hepato-/Splenomegalie kam am häufigsten vor bei einer OKT4/OKT8-Ratio unter 0.5.

Uncharakteristische Exantheme wurden häufiger beobachtet bei Patienten, bei denen die Helferzellen vermindert waren (Suppressorzellen vermehrt oder normal) als bei solchen mit nur vermehrten Suppressorzellen.

C) Infektionen und Komplikationen im Beobachtungszeitraum

	Candida	Zoster	nicht selbst limit. Diarrhoen	Herpes genitalis	Lues	Gonorrhoe	Harnwegsinfektion	periphere Muskelatrophie
alle Pat. n = 46	4	1	1	2	2	4	3	2
OKT4/OKT8 < 0.5, n = 18	3	1	1			2	2	2
OKT4/OKT8 ≥ 0.5, n = 28	1			2	2	2	1	
Helferzell↓ n = 7		1				1		1
Helferzell↓ + Suppressorz.↑ n = 19	4		1		1	2	2	1
Suppressorz.↑ n = 20				2	1	1	1	

Candidiasis, Zosterinfektion, nicht selbst limitierte Diarrhoen sowie periphere Muskelatrophien wurden in 7 von 8 Fällen bei einer OKT4/OKT8-Ratio unter 0.5 und nur bei gleichzeitiger Verminderung der Helferzellen beobachtet.

D) Pathologische Laborbefunde

	BSG↑	Leuko↓	Lympho↑	Lympho↓	IgG↑	IgM↑	IgA↑	Albumin↓	Gamma-Glob.↑
alle Pat. n = 46	5/46 (10,9%)	6/46 (13 %)	18/46 (39,1%)	3/46 (6,5%)	16/45 (35,6%)	6/45 (13,3%)	3/45 (6,7%)	3/44 (6,8%)	15/44 (34,1%)
OKT4/OKT8 < 0.5	4/18 (22,2%)	3/18 (16,7%)	7/18 (38,9%)	3/18 (16,7%)	11/18 (61,1%)	5/18 (27,8%)	2/18 (11,1%)	3/17 (17,6%)	11/17 (64,7%)
OKT4/OKT8 ≥ 0.5	1/28 (3,6%)	3/28 (10,7%)	11/28 (39,3%)		5/27 (18,5%)	1/27 (3,7%)	1/27 (3,7%)		4/27 (14,8%)
Helferzell↓	2/7 (28,6%)	4/7 (57,1%)		2/7 (28,6%)	3/7 (42,9%)	2/7 (28,6%)		1/7 (14,3%)	3/7 (42,9%)
Helferzell↓ + Suppressorz.↑	2/19 (10,5%)	2/19 (10,5%)	4/19 (21,1%)	1/19 (5,3%)	7/18 (38,9%)	3/18 (16,7%)	2/18 (11,1%)	2/18 (11,1%)	6/18 (33,3%)
Suppressorz.↑	1/20 (5 %)		14/20 (70 %)		6/20 (30 %)	1/20 (5 %)	1/20 (5 %)		6/19 (31,6%)

Alle Parameter waren häufiger pathologisch verändert in den Gruppen mit einer OKT4/OKT8-Ratio unter 0.5 und Helferzellverminderung (ausgeprägter bei alleiniger Helferzellverminderung und normalen Suppressorzellen) außer Lymphozytose. Sie trat gleich oft auf bei OKT4/OKT8 < 0.5 und OKT4/OKT8 ≥ 0.5.
Am häufigsten war Lymphozytose bei alleiniger Suppressorzell-Vermehrung (70 %).
In der Gruppe mit Helferzellverminderung waren bei 5/7 auch Leuko- und/oder Lymphozyten vermindert.
Leuko- oder Lymphopenie kamen nur vor bei gleichzeitiger Helferzellverminderung, Lymphozytose nur, wenn die Suppressorzellen vermehrt waren.

Die OKT4/OKT8-Ratio korreliert mit der Anzahl der Beschwerden pro Patient, dem Auftreten von Störung des Allgemeinbefindens, Fieber, Gewichtsverlust, Hepato-/Splenomegalie, Candida, Zoster, nicht selbst limitierter Diarrhoe, peripheren Muskelatrophien und pathologischen Laborbefunden (häufiger bei Werten unter 0.5).
Der Unterschied in der Anzahl der Beschwerden pro Patient, der Häufigkeit einzelner Symptome und pathologisch veränderter Laborparameter war noch ausgeprägter zwischen Patienten mit alleiniger Helferzellverminderung und denen mit isolierter Suppressorzellvermehrung.

Die Höhe der OKT4/OKT8-Ratio liefert einen Anhaltspunkt für die Schwere des Immundefekts. Man sollte aber auch das Verhalten der einzelnen Subpopulationen berücksichtigen: Alleinige Suppressorzellvermehrung ging bei unseren Patienten seltener mit Beschwerden und pathologischen Befunden einher als die Verminderung der Helferzellen (Suppressorzellen vermehrt oder normal).
Komplikationen wie Candidiasis, Zoster,nicht selbst limitierte Diarrhoe und periphere Muskelatrophien kamen nur bei gleichzeitiger Verminderung der Helferzellen vor.

3.2. Gruppe I

3.2.1. Epidemiologie/Anamnese

Die Patienten der Gruppe I sind 20 Männer und eine Frau. Sie sind zwischen 15 und 41 Jahre alt, im Durchschnitt 29 Jahre. Es waren

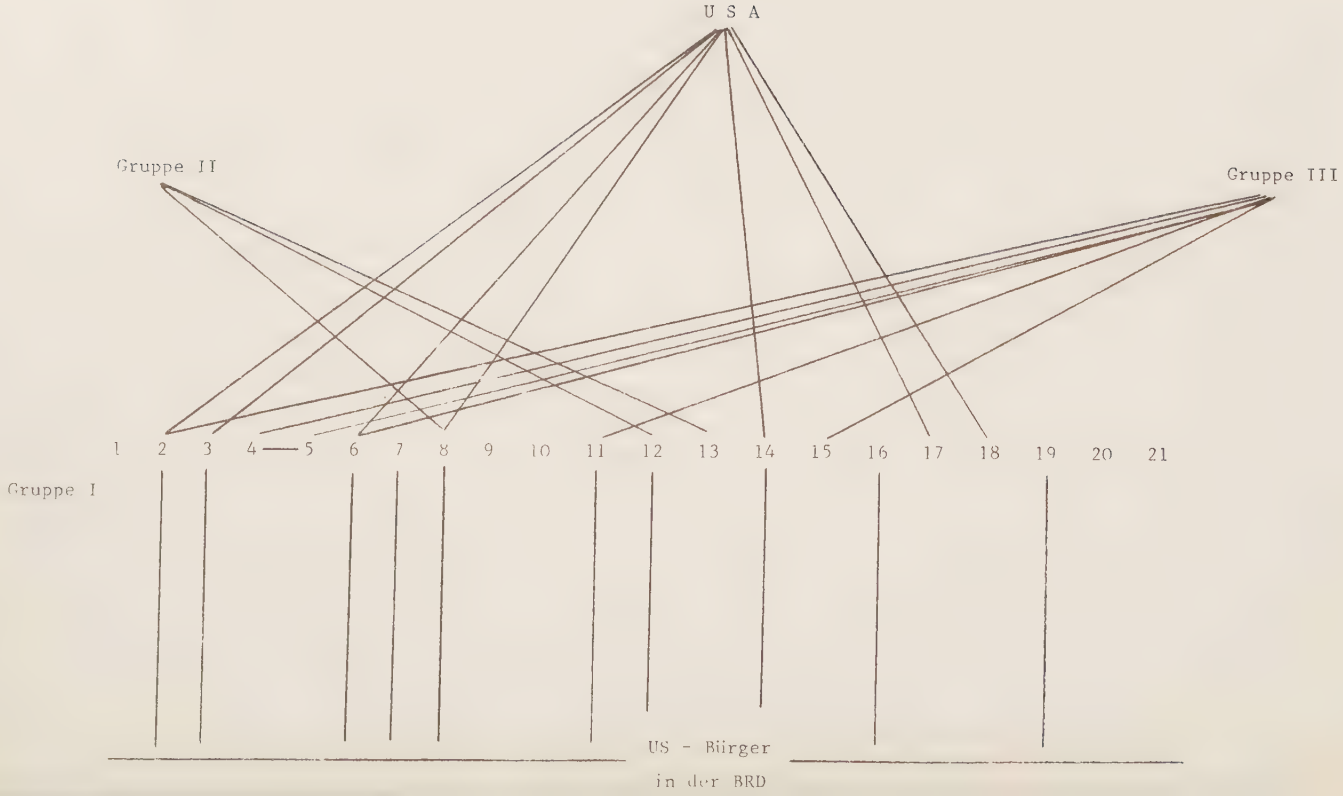
bis 20 Jahre alt	1 Patient
21 - 30 Jahre alt	11 Patienten
31 - 40 Jahre alt	8 Patienten
über 40 Jahre alt	1 Patientin.

Berufe/Tätigkeitsgebiete	Anzahl Patienten
medizinischer Bereich	1
Fluggesellschaft	2
Kaufmännischer/Verwaltungsbereich	5
künstlerischer Beruf	1
Gastronomie	1
Handwerk	1
sonst. Studenten/Akademiker	1
sonstige Berufe	4
arbeitslos	4
unbekannt	1

Sexualanamnese (letzte 5 Jahre)	
homosexuell	17/21
bisexuell	3/21
häufig wechselnde Geschlechtspartner (über 10 pro Jahr)	16/21
Kontakt zu Erkrankten[1] (LAS oder AIDS)	9/21
Kontakt zu US-Bürgern in der BRD	10/21
fraglich Kontakt zu US-Bürgern in der BRD	2/21

1 zu AIDS 6 Pat., zu LAS 3 Pat.

Abbildung 2


U S A
Gruppe II
Gruppe III
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21
Gruppe I
US - Bürger
in der BRD

Reiseanamnese (letzte 5 Jahre, mit sexuellen Kontakten)

USA	7/21
Amsterdam	4/21
Paris	5/21
andere europäische Großstädte	5/21
deutsche Großstädte Berlin	6/21
Hamburg	5/21
München	5/21
Köln	2/21
Spanien	2/21
Karibik	2/21
tropisches Afrika	1/21

sonstige Reisen: Holland, Belgien, Ibiza, Düsseldorf, Stuttgart (jeweils 1 Pat.)

Keiner der Patienten war in der Anamnese mit Bluttransfusionen oder Blutprodukten behandelt worden. Keiner hatte sich gegen Hepatitis B impfen lassen.

I.v. Drogenabusus gab 1 Patient anamnestisch an. Er hatte ein halbes Jahr lang Heroin gespritzt und befindet sich seit einem Jahr im Entzug. Amylnitrit haben 7 Patienten benutzt.

Kontakte in den USA, zu US-Bürgern in der BRD oder zu Erkrankten sind in der Abbildung 2 dargestellt.
6 Patienten hatten keine sicheren Kontakte. 3 der 6 haben häufig wechselnde Geschlechtspartner. Die übrigen 3 machten folgende Angaben: 1. häufig wechselnde Kontakte und fraglich zu US-Bürgern in der BRD, 2. Kontakte in Amsterdam, 3. i.v. Drogenabusus.

Infektionsanamnese

Gonorrhoe	11/21	(3 mehrfach)
Lues	8/21	(1 mehrfach)
Hepatitis B	4/21	
Hepatitis A	5/21	
Herpes simplex oral	1/21	
genital	4/21	(1 Pat. rezidivierend)
Hautinfektionen	2/21	(davon 1 "Pilzinfektion")

sonstige Infektionen: früher rezidivierende Sinusitiden und Tonsillitiden; Gastroenteritis, die stationär behandelt wurde (je 1 Pat.)

Gründe für das Aufsuchen der Ambulanz waren

Symptome (siehe unten)	bei 7 Patienten
Symptome und Kontakt zu Erkrankten	bei 9 Patienten
Symptome und Angst vor AIDS	bei 3 Patienten
Angst vor AIDS	bei 2 Patienten

Anamnestische Symptome

Störung des Allgemeinbefindens	11/21
Gewichtsverlust	8/21
Schwitzen	9/21
Diarrhoen ohne Erregernachweis	7/21
Lymphknotenschwellungen	4/21
Pruritus	1/21
Fieber	3/21
Gliederschmerzen	3/21
Nachtschweiß	1/21

Die Symptome traten zwischen einer Woche und einem Jahr vor der ersten Vorstellung in der Ambulanz auf, im Durchschnitt vor 4,8 Monaten. Bei 6 Patienten ist die Anamnesedauer unbekannt, 2 Patienten hatten anamnestisch keine Symptome.

Bei den übrigen bestanden die Symptome bei Erstvorstellung

bis 3 Monate	7 Patienten
bis 6 Monate	1 Patient
bis 9 Monate	3 Patienten
bis 1 Jahr	2 Patienten

3.2.2. Beschwerdebild

Das aktuelle Beschwerdebild unterscheidet sich nur in wenigen Punkten von den anamnestischen Symptomen (bes. Infektionen, siehe unten).

Die Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (Abgeschlagenheit) war bei einer Patientin, der Ehefrau eines an AIDS Erkrankten, vermutlich psychogen bedingt.

Der Gewichtsverlust betrug

bis 5 % des Körpergewichts	bei 2 Patienten
5 - 10 % des Körpergewichts	bei 4 Patienten
über 10 % des Körpergewichts	bei 1 Patienten.

Ein Patient machte hierzu keine genauen Angaben. Der Patient mit dem ausgeprägtesten Gewichtsverlust litt an Miliar-Tuberkulose. Ein weiterer Patient hatte wenig Nahrung zu sich genommen.

Nachtschweiß trat bei einem Patienten mit Lungentuberkulose auf. Unklares Fieber, kurzdauernd, bis 38 Grad C, hatten zwei Männer bemerkt. Bei einem Dritten kam es zu hohem Fieber bis 40 Grad C mit Schüttelfrost im Rahmen der Miliar-Tuberkulose.

Die Durchfälle dauerten bei zwei Patienten länger an. Einer hatte seit 8 Monaten breiig- wäßrige Stühle, bei Stuhluntersuchungen wurden keine Enteritis-Erreger nachgewiesen.

Der Zweite hatte rezidivierend Durchfälle leichterer Art. Bei wiederholten Stuhluntersuchungen wurden einmal Candida alb. und Cysten von Lamblia int. nachgewiesen. Die Therapie mit Nystatin und Metronidazol war erfolgreich. Dann traten wieder kurzzeitig Diarrhoen auf, die ohne Therapie sistierten. Der Patient ist zur Zeit beschwerdefrei.
Bei den übrigen Patienten traten einmalig bis 3 Wochen dauernde Durchfälle auf, die keiner Therapie bedurften. Die Stuhluntersuchungen auf pathogene Erreger verliefen negativ.

Zusätzlich zu den anamnestischen Symptomen gaben noch 11 Patienten Husten an. 6 davon sind Raucher. Ein Patient litt an einer Lungentuberkulose. Sonstige Beschwerden waren: epileptische Anfälle neu aufgetreten, Angstneurose, Potenzabnahme, Schwindel, Übelkeit bei Streß, vermehrter Haarausfall bei Lues II (jeweils 1 Pat.).

Infektionen im Beobachtungszeitraum	Anzahl Patienten	
Gonorrhoe	2	
Lues	2	
Tuberkulose	2	(1 Miliar-Tbc, 1 Tbc des re. Oberlappens)
Lamblia int. Candida (intestinal)	1	
Angina	1	
Schweißdrüsenabszeß	1	
Verdacht auf abgelaufene Bronchopneumonie[1]	1	

1 der Patient hatte verdächtigen Röntgenbefund, war mit Penicillin behandelt worden

Infektionshäufigkeit insgesamt (anamnestisch und im Beobachtungszeitraum)

Gonorrhoe	11/21	(3 mehrfach)
Lues	10/21	(1 mehrfach)
Hepatitis B	4/21	
Hepatitis A	5/21	
Herpes simplex oral	1/21	
genital	4/21	(1 Pat. rezidivierend)
Tuberkulose	2/21	(1 Miliar-Tbc, 1 Tbc des re. Oberlappens)
Hautinfektionen	2/21	
Lamblia int. Candida (intestinal)	1/21	

sonstige: Schweißdrüsenabszeß, Angina, rezidivierende Sinusitiden und Tonsillitiden, Gastroenteritis, Verdacht auf Bronchopneumonie

3.2.3. Körperlicher Untersuchungsbefund

Auffällige körperliche Untersuchungsbefunde

Lymphknotenschwellung peripher	19/21
uncharakteristisches Exanthem	1/21
Lungenauskultation pathologisch	2/21
Röntgen-Thorax pathologisch	3/21

Die Lymphknotenschwellungen waren im allgemeinen kleiner als bei den Patienten der Gruppe II, bis erbsgroß, bei 4 Patienten bis bohnengroß. Lokalisation:

generalisiert	6 Pat.
inguinal und cervical	8 Pat.
nur cervical	3 Pat.
nur inguinal	1 Pat.
cervical und axillär	1 Pat.

Bei 2 Patienten waren die Drüsenschwellungen veränderlich, einmal nahmen sie während eines fieberhaften Infekts zu, bei dem anderen Patienten traten sie über ein Jahr rezidivierend auf. Bei einem Patienten bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Lues II.

Leber- und Milzgröße waren bei allen Patienten unauffällig.

An der Haut fanden sich noch folgende andere Veränderungen: schuppendes Ekzem beider Hände; trockenes Ekzem im Stirn-, Hals- und Brustbereich; Milien; Striae; Makulo-papulöses Syphilid der Hand- und Fußflächen (jeweils 1 Pat.). 4 Patienten hatten Naevi. Im Bereich der Schleimhaut imponierte bei einem Patienten eine Gingiva-Hyperplasie (keine Phenytoin-Medikation), bei einem anderen Mann bestand eine Analfistel.

Bei der Untersuchung der Lungen ergaben Auskultation und Röntgen pathologische Befunde bei 2 Patienten (Miliar-Tuberkulose, Tuberkulose des rechten Oberlappens). Ein Patient (Verdacht auf abgelaufene Bronchopneumonie) hatte röntgenologisch Zeichen eines bronchopneumonischen Infiltrats.
Bei einem weiteren Patienten zeigte die Thorax-Übersichtsaufnahme vermehrte nodulo-retikuläre Zeichnung. Die Durchleuchtung erbrachte keinen pathologischen Befund, der Patient hat klinisch keine Zeichen einer Lungenerkrankung.

Sonstige auffälige Befunde bei der körperlichen Untersuchung waren bei je einem Patienten eine kleine Struma (Grad I), Phokomelie beider Arme (Thalidomid-Embryopathie).

3.2.4. Tine-Test

Der Tine-Test wurde bei 17 Patienten durchgeführt. Er fiel 14 mal negativ aus, 1 mal schwach positiv und 2 mal positiv.
Ein Patient mit positivem Tine-Test litt unter Lungentuberkulose. Zusätzlich wurde der Patient mit Miliar-Tuberkulose intrakutan (nach Mendel-Mantoux) mit Tuberkulin GT (Behringwerke) getestet.
Ergebnis: Bei 1.0 I.E. $\pm$
Bei 10 I.E. ++.

3.2.5. Laborbefunde

BSG-Erhöhung (1 St. > 15) (1 Pat. Miliar-Tbc)		2/21
Leukopenie (< 4000/mm^3)		2/21
absolute Lymphozytose (> 2500/mm^3)		9/21
absolute Lymphopenie(< 1350/mm^3)		2/21
Eosinophilie (> 6 %)		2/21
Transaminasenerhöhung (SGOT bis 32 U/l, SGPT bis 27 U/l)		2/21
Immunglobuline	IgG erhöht (1 Pat. Lungen-Tbc)	2/21
	IgA erhöht	1/21
Elektrophorese	Albumin vermindert (bei Tbc)	1/21
	Beta-Globulin vermindert	4/21
	Gamma-Globulin vermehrt	3/21
OKT4/OKT8-Ratio normal (≥ 1.24) (1 Pat. Tbc)		21/21
Hepatitis B-Serologie	Antikörper-Träger	12/19
	Antigen-Träger	1/19
Antikörper gegen Zytomegalie	IgG	18/18
	IgM	0/18
Antikörper gegen Herpes simplex	IgG	12/14
	IgM	0/14
Paul-Bunnell negativ		17/17
HTLV-Antikörper-Nachweis		0/9
Lues-Serologie positiv		9/19
Antikörper gegen Toxoplasmose		10/17
Antikörper gegen Amöben		0/11
Rheumaserologie negativ		3/3

3.2.6. Histologie

Bei 2 Patienten wurde Lymphknotengewebe untersucht. Ergebnis bei beiden: follikuläre Hyperplasie.

3.2.7. Medikamente

Im letzten halben Jahr vor der Vorstellung in der Ambulanz bzw. im Beobachtungszeitraum wurden 6 Patienten mit Antibiotika behandelt (3 wegen venerischer Infektionen, 2 tuberkulostatisch, 1 wegen unklarer Lymphknotenschwellungen).
Antimykotisch und mit Antiprotozoenmittel wurde ein Patient behandelt (Candida alb. und Lamblia int. im Stuhl nachgewiesen).
Steroide zur lokalen Anwendung waren 2 Patienten verschrieben worden. Einer benutzte sie seit einem Jahr zur Behandlung eines trockenen Ekzems, der andere trug die Salbe gelegentlich auf.
Andere Medikamente waren: Tranquilizer (4 Pat.), Schlafmittel, Amphetamin, Antiepileptikum (je 1 Pat.).

3.2.8. Stationäre Behandlung

3 Patienten wurden stationär behandelt wegen folgender Krankheiten: Miliar-Tuberkulose, Tuberkulose des rechten Oberlappens, Lues II.

3.1.9. Verlaufsbeobachtungen - Gruppe I

Nach der Erstvorstellung wurden 23 Patienten der Gruppe I zugeordnet. Zwei von ihnen wurden immunologisch kontrolliert: Der eine, weil er langjähriger Sexualpartner eines an AIDS Verstorbenen war, der zweite, Sexualpartner eines Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom, weil er akute Beschwerden hatte (Fieber und Lymphknotenschwellungen). Bei beiden hat sich ein Immundefekt entwickelt und zwar 7 bzw. 9 Monate nach der Erstuntersuchung. Sie sind jetzt dem LAS zuzurechnen und werden bezüglich anderer Angaben dort aufgeführt.

Die übrigen Patienten, die sich wieder vorgestellt haben, sind derzeit beschwerdefrei. Bei beiden Männern mit Tuberkulose war der stationäre Verlauf komplikationslos, die tuberkulostatische Therapie wird jetzt ambulant fortgesetzt.
Bei den 21 Patienten wurde eine Bestimmung der T-Lymphozyten-Subpopulationen noch nicht wieder durchgeführt.

Übersicht: klinischer Verlauf - Gruppe I - (23 Pat.)

Beobachtungszeit	Patienten	konstant	schlechter	besser	unbekannt
2 Jahre	1	1			
16 Monate	1	1[x]			
10 - 12 Monate	3	1	1[x]		1
7 - 9 Monate	12	6			6
4 - 6 Monate	6	3			3

x jetzt dem Lymphadenopathie-Syndrom zugerechnet (siehe oben)

3.3. Gruppe III - AIDS

3.3.1. Epidemiologie/Anamnese

Alle Patienten der Gruppe III sind männliche Homosexuelle, sie sind zwischen 25 und 49 Jahre alt. 6 von 10 sind 30 bis 39 Jahre alt, Durchschnittsalter 38 Jahre.

Berufe (in Klammern Anzahl Pat.): Bei einer Fluggesellschaft (2), künstlerischer Bereich (2), Gastronomie (1), Handwerk (1), Lehrer (1), Kraftfahrer (1), Kaufmänn./Verwaltungsbereich (2).

Wichtige anamnestische Angaben

Reisen in die USA	9/10
nach Amsterdam	7/10
in die Karibik	1/10
in das tropische Afrika	1/10
Kontakt zu US-Bürgern in der BRD	10/10
Kontakt zu Erkrankten (LAS)	8/10
Drogen i. v.	1/10
Amylnitrit	8/10
Bluttransfusionen	0/10
Plasmaprodukte	0/10
Hepatitis B-Impfung	0/10

Anamnestische Symptome	
Störung des Allgemeinbefindens	8/10
Gewichtsverlust	6/10
Fieber	7/10
Schwitzen	7/10
Nachtschweiß	6/10
Diarrhoe ohne Erregernachweis	6/10
Husten und Dyspnoe	6/10
Lymphknotenschwellungen	2/10
Pruritus	2/10
Haarausfall	1/10

3.3.2. Körperlicher Untersuchungsbefund / Tine-Test

Tine-Test negativ	10/10
uncharakteristisches Exanthem	6/10
Kachexie	5/10
Lungenauskultation pathologisch	5/10
Röntgen-Thorax pathologisch	5/10
Candidiasis (nicht invasiv)	5/10
Kaposi-Sarkom	4/10
Lymphknotenschwellung peripher	2/10[1]
generalisierter Zoster, Alopecia areata, generalisiertes verkrustetes Exanthem	1/10

1 entspricht der Lokalisation des Kaposi-Sarkoms

3.3.3. Klinik und Verlauf bei AIDS und opportunistischen Infektionen

Übersicht über Symptomatik und Diagnosen bei Patienten mit AIDS und opportunistischen Infektionen

Patient	Initialsymptome	Dauer der Symptome bei Erstvorstellung	Einweisungsgrund	Befund bei Aufnahme	Diagnose	weitere Manifestationen
1	Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß, Diarrhoe, Gewichtsverlust	2 Monate	Fieber unklarer Genese	Dyspnoe, Husten, ausk. verschärftes Atemgeräusch, Rö: Infiltrationen bds.	P C P	
2	wie Pat. 1	2 Monate	Fieber unklarer Genese	sonographisch abdominelle Lymphknotenschwellung	abdom. Lymphknoten-Tbc	P C P, gram-negative Septikämie, CMV-Encephalitis
3	wie Pat. 1 + seit 2 Mon. Husten u. progr. Atemnot, Haarausfall	18 Monate	therapieresistente Pneumonie	Respiratorische Insuffizienz, Rö: massive Infiltrationen bds.	P C P, mukokut. Candidiasis	
4	wie Pat. 1 + rezid. Mykosen, Alopecia areata	2 Jahre	atypische Pneumonie	Rö: Infiltrationen bds.	P C P	Zoster generalisatus mit Zoster-Pneumonie Rezidive des gen. Zoster mit präfinaler ZNS-Beteiligung
5	wie Pat. 1	2 Monate	therapieresistente Pneumonie	Respiratorische Insuffizienz, Rö: Infiltrationen bds.	P C P	rezid. orale Candidiasis, Diarrhoen
6	wie Pat. 1	2 Wochen	therapieresistente Pneumonie	Respiratorische Insuffizienz, Rö: Infiltrationen bds.	P C P	

P C P : Pneumocystis carinii-Pneumonie

herapie und Verlauf der Pneumocystis carinii - Pneumonie

Patient	Therapie vor Diagnose	gezielte Therapie	Therapieerfolg	verstorben an	Überlebenszeit nach Diagnosestellung
1	Doxycyclin	Cotrimoxazol 7,68 g	nein	P C P	9 Wochen
2	EMB, INH Rifampicin, Doxycyclin	Cotrimoxazol 7,68 g	ja	gram-negative Septikämie, CMV-Encephalitis	3 Monate
3	Doxycyclin	Cotrimoxazol 7,68 g	nein	P C P	3 Tage
4	Cotrimoxazol (1 Tag)	Cotrimoxazol 7,68 g	ja	Zoster generalisatus mit ZNS-Beteiligung	9 Monate
5	Doxycyclin	Cotrimoxazol 11,52 g + Rifampicin 2,4 g	ja	-	8 Monate, weitgehend beschwerdefrei
6	Penicillin, Cephalosporin, Doxycyclin, Cotrimoxazol (1 Tag)	Cotrimoxazol 7,68 g + Rifampicin 2,4 g	ja	-	4 Wochen

3.3.4. Klinik und Verlauf bei AIDS und Kaposi - Sarkom

Patient	Initialsymptome	Dauer der Symptome	Diagnose	Verlauf	Weitere Manifestationen	Ausgang	Überlebenszeit nach Diagnosestellung
1	Abgeschlagenheit, zunehmende LK-Schwellung in der Leiste	2 Jahre	Diss. Kaposi-Sarkom, Primärläsion Leiste	unbekannt	unbekannt	unbekannt	?
2	Fieberschübe, Leistungsminderung	3 Monate	Diss. Kaposi-Sarkom, Primärläsion Fußsohle	progredient	1. Pseudomonas-Septikämie 2. rez. Candidiasis (oral) 3. cerebrale Toxoplasmose 4. Rezidiv der cerebralen Toxoplasmose	geheilt geheilt gebessert gebessert	8 Monate
3	Gewichtsverlust, Diarrhoe, Leistungsminderung	6 Monate	Diss-Kaposi-Sarkom, Marasmus	progredient	Pneumonie Candidiasis	gebessert	6 Monate
4	Schwellung in der Leiste bds.	3 Monate	Kaposi-Sarkom in beiden Leisten		keine	z. Zt. beschwerdefrei	3 Monate

3.3.5. Laborbefunde

BSG-Erhöhung (1 St. > 15)	8/10
Anämie (Hb < 12 g%)	6/10
Leukopenie (< 4000/mm^3)	5/10
absolute Lymphopenie (< 1350/mm^3)	8/10
Eosinophilie (> 6 %)	3/10
Immunglobuline IgG erhöht	2/10
IgM erhöht	2/10
IgA erhöht	3/10
Gamma-Globuline vermehrt	4/10
OKT4/OKT8-Ratio < 0.5	8/9
0.5 - 1.0	1/9
Helferzellen vermindert	8/9
Suppressorzellen vermindert	2/9
Suppressorzellen vermehrt	3/9
Lues-Serologie positiv	9/10
Hepatitis B-Serologie: Antikörper-Träger	8/10
Antigen-Träger	0/10
IgG Antikörper gegen Zytomegalie-Virus	6/6
HTLV-Antikörper positiv	1/7
fraglich positiv	1/7
negativ	5/7

3.3.6. T-Lymphozyten-Subpopulationen bei AIDS

A) Patienten mit opportunistischen Infektionen

Patient	Gesamt-lymphozyten	OKT4/OKT8	Helferzellen (OKT4)	Suppressorzellen (OKT8)
1	62	0.38	14	37
2	603	0.0	0	380
3	350	-	-	-
4	810	0.06	16	275
5	567	0.0	0	472
6	264	0.04	5	137

B) Patienten mit Kaposi-Sarkom

Patient	Gesamt-lymphozyten	OKT4/OKT8	Helferzellen (OKT4)	Suppressorzellen (OKT8)
1	1680	0.37	336	907
2	990	0.17	99	584
3	869	0.16	109	652
4	2500	0.7	775	1100

Normalwerte: Lymphozyten 1350 - 2500/mm^3), OKT4 650 - 1250, OKT8 260 - 750, OKT4/OKT8 2.13 $\pm$ 0.92, lt. Bergmann/Mitrou (3a).

Der vergleichsweise gute Befund der Patienten 1 und 4 mit Kaposi-Sarkom (ähnlich wie bei Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom) korreliert mit der Klinik: ein Patient hatte nur leichte Beschwerden, der andere ist derzeit völlig beschwerdefrei.

3.3.7. Zusammenfassung

Die 10 Patienten der Gruppe III waren schon bei der Erstvorstellung aufgrund opportunistischer Infektionen oder eines Kaposi-Sarkoms als vollentwickeltes Bild des AIDS einzustufen. Sie unterscheiden sich epidemiologisch gesehen, in Bezug auf Reisen, Drogen nicht von Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom. Anamnestisch traten häufiger Beschwerden auf, die in der Regel stärker ausgeprägt waren als bei LAS. Besonders bei den Patienten mit PCP traten die Beschwerden akut auf, 4 von 6 hatten kürzer als 3 Monate Symptome. Dagegen bestanden die Symptome der Patienten mit Kaposi-Sarkom durchschnittlich etwas länger (siehe 3.3.4.), im Mittel 9 Monate, zwei dieser Patienten hatten abgesehen von leichten Beschwerden eines Patienten kaum Symptome.

Auffällig war, daß nur bei 3 der 10 periphere Lymphknotenschwellungen aufgetreten waren. Ein Patient konnte sich erinnern, vergrößerte Lymphdrüsen bemerkt zu haben, und zwar 1 1/2 Jahre,

bevor er an PCP erkrankte. Bei den anderen zwei war das Kaposi-Sarkom in den geschwollenen Lymphknoten lokalisiert.

Bei den Laborbefunden waren mäßige Senkungsbeschleunigung, eine leichte Anämie und eine z.T. massive Lymphopenie (besonders bei den Patienten mit opportunistischen Infektionen) typisch. Der Immundefekt war ausgeprägt: in 8/9 Fällen lag die OKT4/OKT8-Ratio unter 0.5, bei 5 Patienten mit opportunistischen Infektionen waren im peripheren Blut weniger als 20 Helferzellen nachzuweisen, bei zwei von ihnen fanden sich keine Helferzellen mehr. Bei zwei Patienten waren auch die Suppressorzellen vermindert.

4 von 10 Patienten sind bislang verstorben. Sie hatten alle zunächst eine PCP, die aber nur in zwei Fällen die Todesursache war. Der zweite Patient erlag nach erfolgreich therapierter PCP einer gram-negativen Septikämie und CMV-Encephalitis. Der Vierte verstarb neun Monate nach überstandener PCP an einer generalisierten Zosterinfektion. Der fünfte Patient, bei dem eine PCP diagnostiziert wurde, ist jetzt ein halbes Jahr danach in befriedigendem Zustand und fähig, seinen Studien nachzugehen. Der sechste Patient mit PCP befindet sich derzeit noch in stationärer Behandlung und ist auf dem Weg der Besserung.

3.4. Vergleichende Übersicht - alle Gruppen

3.4.1. Wichtige anamnestische Angaben

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Reisen in die USA	7/21	21/26	9/10
nach Amsterdam	4/21	18/46	7/10
in die Karibik	2/21	3/46	1/10
in das tropische Afrika	1/21	3/46	1/10
Kontakt zu US-Bürgern in der BRD	10/21	31/46	10/10
Kontakt zu Erkrankten (LAS oder AIDS)	9/21	20/46	8/10
Drogen i. v.	1/21		1/10
Amylnitrit	7/21	27/46	8/10

Hinsichtlich Reisen, Kontakten zu US-Bürgern oder zu Erkrankten und Drogengebrauch besteht kein grundsätzlicher Unterschied zwischen den Gruppen, der Anteil nimmt von I über II zu III zu.
Zur hohen Rate von 8/10 bei Gruppe III mit Kontakt zu Erkrankten ist zu sagen, daß zahlreiche Kontaktpersonen dieser Patienten zur Untersuchung kamen, von denen bei 8 ein Lymphadenopathie-Syndrom diagnostiziert wurde.

3.4.2. Beschwerdebild

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Störung des Allgemeinbefindens	11/21	31/46	8/10
Gewichtsverlust	8/21	26/46	6/10
Fieber	3/21	10/46	7/10
Schwitzen	9/21	18/46	8/10
Nachtschweiß	1/21	5/46	6/10
Diarrhoe ohne Erregernachweis	7/21	17/46	6/10
Gliederschmerzen	3/21	10/46	
Husten und Dyspnoe			6/10
Haarausfall	1/21	4/46	1/10
Pruritus	1/21	12/46	2/10

Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens, Gewichtsverlust, Fieber und Diarrhoe waren am häufigsten und am stärksten ausgeprägt bei den Patienten der Gruppe III. Eine Ateminsuffizienz mit Husten und Dyspnoe trat nur bei dieser Gruppe auf.

3.4.3. Auffallende körperliche Untersuchungsbefunde

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
Lymphknotenschwellung peripher	19/21[1]	46/46	2/10[4]
Splenomegalie		8/22	
uncharakteristisches Exanthem	1/21	17/46	6/10
Candidiasis		3/46[2]	5/10[5]
Kachexie			5/10
Kaposi-Sarkom			4/10
Tine-Test negativ	14/17	46/46[3]	10/10

1 kleiner als bei Gruppe II, bei 4 Pat. nur in einer Region

2 2 davon rezidivierend, zusätzlich einmal Candida im Stuhl nachgewiesen

3 bei 1 Pat. inzwischen positiv (siehe unter 3.1.4.)

4 entspricht der Lokalisation des Kaposi-Sarkoms

5 3 davon rezidivierend

Der Schwere des Krankheitsbilds entsprechend finden sich Candidiasis und Kachexie gehäuft bei den Patienten der Gruppe III, eine persistierende Lymphadenopathie wie in der Gruppe II wurde bei AIDS nicht beobachtet.

3.4.4. Laborbefunde

	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
BSG-Erhöhung (1 St. > 15)	2/21	5/46	8/10
Anämie (Hb < 12 g %)			6/10
Leukopenie (< 4000/mm^3)	2/21	6/46	5/10
absolute Lymphozytose (> 2500/mm^3)	9/21	18/46	
absolute Lymphopenie (< 1350/mm^3)	2/21	3/46	8/10
Eosinophilie (> 6 %)	2/21	2/46	3/10
Immunglobuline IgG erhöht	2/21	16/45	2/10
IgM erhöht		6/45	2/10
IgA erhöht	1/21	3/45	3/10
Gamma-Globuline vermehrt	3/21	15/44	4/10
OKT4/OKT8-Ratio < 0.5		18/46	8/9
0.5 - 1.1		28/46	1/9
normal (≥ 1.24)	21/21		
Helferzellen vermindert		26/46	8/9
Suppressorzellen vermindert			2/9
Suppressorzellen vermehrt		39/46	3/9
Lues-Serologie positiv	9/19	28/46	9/10
Hepatitis B Antikörper positiv	12/19	35/46	8/10
Antigen positiv	1/19	3/46	
IgG-Antikörper gegen Zytomegalie	18/18	44/46	6/6
HTLV-Antikörper positiv	0/9	5/25[1]	1/7[2]

1 bei 4 Pat. zusätzlich fraglich positiv

2 bei 1 Pat. zusätzlich fraglich positiv

BSG-Erhöhung, Verminderung von Blutzellen und OKT4/OKT8-Ratio unter 0.5 sind typisch für Gruppe III - AIDS.

4. Diskussion

Patienten, die in die Ambulanz kamen, wurden aufgrund der Schwere ihres Krankheitsbilds und der immunologischen Untersuchungen in 3 Gruppen eingeteilt. Allen Gruppen gemeinsam sind epidemiologische Faktoren wie Reisen, Drogen, Sexualverhalten, häufiges Auftreten von sexuell übertragenen Infektionen. Keiner der Patienten war mit Bluttransfusionen oder Plasmaprodukten behandelt worden, keiner war gegen Hepatitis B geimpft.

Bei den 46 Männern der Gruppe II wurde ein Lymphadenopathie-Syndrom (LAS) beobachtet, das mit persistierenden Lymphknotenschwellungen, mit weiteren Symptomen wie Störung des Allgemeinbefindens, Gewichtsverlust, Diarrhoen, Fieber, Schwitzen, Nachtschweiß, Pruritus und mit einem zellulären Immundefekt einhergeht. Das Ausmaß der Symptomatik korreliert mit der Ausprägung des Immundefekts. Bei 5 Patienten kam es zum Auftreten von Komplikationen: Candida-Infektionen, segmentale Zoster-Infektion, schwere chronisch rezidivierende Diarrhoe, periphere Muskelatrophie.
Der Immundefekt ist durch eine erniedrigte OKT4/OKT8-Ratio gekennzeichnet. Die T-Lymphozyten-Subpopulationen sind bei den einzelnen Patienten unterschiedlich betroffen: Helferzell-Verminderung, Suppressorzell-Vermehrung oder beides. Der Immundefekt bei LAS ist besonders im Vergleich zu den Patienten der Gruppe III mit opportunistischen Infektionen geringer ausgeprägt.
Ausgeschlossen werden müssen bei persistierender Lymphadenopathie eine Vielzahl von Erkrankungen wie Virusinfektionen, Lues II, Tuberkulose, Tumoren des lymphoretikulären Systems.

Lymphadenopathie, Fieber, Diarrhoen, Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Candidiasis wurden von Patienten mit AIDS anamnestisch angegeben (6). Eine persistierende Lymphadenopathie bei männlichen Homosexuellen (z. T. noch ohne Immundefekt) ist von verschiedenen Autoren beschrieben worden (6, 7, 23, 30, 42, 43, 1).

Bei homosexuellen Männern mit Lymphadenopathie und/oder anderen Symptomen beschreiben Stahl (54) und Kornfeld (38) eine Verminderung von Helferzellen und eine erniedrigte OKT4/OKT8-Ratio (beides signifikant). Stahl fand außerdem eine signifikante Vermehrung von Suppressorzellen. Auch bei gesunden Homosexuellen wurden signifikante Vermehrung von Suppressorzellen (54, 22) und signifikant erniedrigte OKT4/OKT8-Ratio (54, 22, 47, 38) nachgewiesen. Stahl (54) und Kornfeld (38) sahen auch bei gesunden Homosexuellen eine Verminderung von Helferzellen, die allerdings statistisch nicht signifikant war. Dagegen waren nach einer Untersuchung von Bergmann (3a) bei unseren Patienten der Gruppe I keine signifikanten Veränderungen der Helfer- und Suppressorzellen oder der OKT4/OKT8-Ratio gegenüber dem Normalkollektiv nachzuweisen.

Bei einigen Patienten der Gruppe II könnte der Immundefekt durch andere Ursachen bedingt sein und somit kein LAS vorliegen:
Bei 3 Männern mit LAS ist seit Jahren eine chronische Hepatitis mit Antigenpersistenz bekannt. Zum Einfluß der chronischen Hepatitis auf das Immunsystem liegen unterschiedliche Ergebnisse vor: 1. Signifikante Verminderung von Helferzellen und Erniedrigung der OKT4/OKT8-Ratio bei normalen Suppressorzellen nach Zahl und Funktion (2, 58). 2. Beeinträchtigung der Suppressorzellfunktion (46, 50). 3. Defekt der Helferzellfunktion (56). Die Frage, ob die immunologischen Veränderungen bei diesen Patienten allein auf die Antigenpersistenz zurückzuführen sind, kann nicht geklärt werden. Wegen der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe wird bei ihnen ein LAS angenommen.

Ein LAS-Patient hatte im Beobachtungszeitraum eine akute Hepatitis B. Er zeigte dabei T-Zell-Veränderungen, wie sie Thomas (58) für die akute Hepatitis B beschreibt: Helferzell-Verminderung, Suppressorzell-Vermehrung, erniedrigte OKT4/OKT8-Ratio, bis zu 3 Monate andauernd. Allerdings bestehen die Veränderungen trotz Ausheilens der Hepatitis über 8 Monate weiter, was eher auf ein Lymphadenopathie-Syndrom hinweist.

Bei 5 Patienten wurden Antikörper der IgM-Klasse gegen Zytomegalie-Virus nachgewiesen. Einer der fünf hatte anamnestisch ein Pfeiffersches Drüsenfieber. Nach Rubin (52) kommen folgende Veränderungen vor: 1. Nach CMV-Mononukleose-Syndrom ein Abfall der Helferzellen und der OKT4/OKT8-Ratio sowie Anstieg von Suppressorzellen. Die Normalisierung erfolgt nur langsam, in 300 Tagen erst partiell. 2. Nach EBV-Mononukleose eine alleinige Vermehrung von Suppressorzellen mit Normalisierung in 4 Wochen. Bei dem Patienten, der ein Pfeiffersches Drüsenfieber hatte, sind nur die Suppressorzellen vermehrt, die Vermehrung ist über ein halbes Jahr rückläufig, aber noch nicht normal. Das Verhalten der Suppressorzellen bei diesem Patienten liegt also "zwischen" CMV- und EBV-Mononukleose. Dies könnte für eine Mischinfektion oder für das Vorliegen eines anderen, das Immunsystem beeinflussenden Faktors sprechen.

Die übrigen Patienten mit IgM-Antikörpern gegen Zytomegalie-Virus hatten keine akute Infektion gehabt. Das Auftreten dieser Antikörper ist bei homosexuellen Männern überaus häufig, offensichtlich kommen oft rezidivierende Infektionen vor. Dafür spricht, daß Mintz et al. (45) innerhalb 14 Monaten bei 95 % anfangs IgG-seropositiver Männer zwischenzeitlich Antikörper der IgM-Klasse nachweisen konnten. Deshalb ist auch bei diesen Patienten die Bedeutung der IgM-Antikörper in Zusammenhang mit dem Immundefekt nicht klar.

Einer der Männer mit Lymphadenopathie-Syndrom leidet an einer Neurodermitis, bei der nach Terr (57) ein begleitender partieller T-Zell-Defekt vorhanden sein kann, der aber nicht genauer definiert wird. Bei "aktiver" Sarkoidose sollen laut Caldwell (9) die T-Lymphozyten insgesamt in Zahl und Funktion vermindert sein. Unser Patient der Gruppe II, bei dem nach Röntgen und histologischer Untersuchung eine Sarkoidose diagnostiziert wurde, hat keine klinischen und laborchemischen Befunde, die für diese Krankheit sprechen. Der Immundefekt dürfte auch hier im Rahmen des LAS zu sehen sein.

Der klinische Verlauf ist bei der Mehrzahl der Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom bislang gutartig. Bei 32 von 44 ist der Zustand über 3 bis 15 Monate konstant, es traten leichte Beschwerden oder Infektionen aber keine schwerwiegenden Komplikationen auf. Verschlechtert im Allgemeinzustand haben sich zwei Patienten, sie sind durch eine umschriebene Muskelatrophie im Bereich der Extremitäten beeinträchtigt, einer von ihnen ist seit 4 Wochen hospitalisiert. Besser geht es 7 Patienten, ihre Symptomatik hat sich deutlich gebessert, Störung des Allgemeinbefindens und weitere Symptome verschwanden, das Gewicht ist konstant, bei einem Patienten sistierten schwere Durchfälle unter gezielter Therapie. Über die Hälfte der Patienten (26/46) sind zur Zeit beschwerdefrei. Es sei betont, daß bei diesen Patienten auch andere Ursachen als ein LAS für den Immundefekt in Frage kommen können.

Insgesamt wurden 12 Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom mit dem Immunstimulator Bestatin behandelt. Das Verhalten der Gesamtlymphozyten und der T-Lymphozyten-Subpopulationen unter der 3-monatigen Therapie war nicht einheitlich: Es kam zur Zunahme und auch zur Abnahme der Helfer- und Suppressorzellen und der Gesamtlymphozyten. Bei 5 von 12 hat sich der immunologische Befund gebessert, er ist bei vier der fünf jetzt normal. Ob dies auf die Wirkung von Bestatin zurückzuführen ist oder dem Spontanverlauf entspricht, kann aus unseren Daten nicht gefolgert werden (keine Kontrollgruppe). Zusätzlich stieg bei einem Patienten die anfangs erniedrigte Helferzell-Zahl spontan wieder auf normale Werte an.

Bei unseren LAS-Patienten ergab sich ein Zusammenhang zwischen Helferzell-Verminderung und der Häufigkeit von Symptomen insgesamt als auch einzelner Symptome, dem Auftreten von Komplikationen wie oraler und genitaler Candidiasis, Zoster, nicht selbst limitierte Diarrhoe, periphere Muskelatrophie sowie dem Vorkommen pathologisch veränderter Laborparameter (siehe unter 3.1.10.). Dies entspricht Vermutungen von Fahey (22), Gottlieb (29 und Pinching (48). Bei unseren Patienten bestand insgesamt auch ein Zusammenhang mit der Höhe der OKT4/OKT8-Ratio. Im Einzelfall geben aber das Verhalten der Subpopulationen und die absolute Lymphozytenzahl zusammen mit der Klinik genauer Auskunft über das Ausmaß des Immundefekts. Allein die OKT4/OKT8-Ratio zur Bewertung der Abwehrlage heranzuziehen, scheint nicht ausreichend.

Besonders deutlich wird dies z.B. bei zwei Patienten mit AIDS (siehe 3.3.6.): Patient 1 mit PCP und Patient 1 mit Kaposi-Sarkom haben fast gleiche OKT4/OKT8-Ratio, wobei die Subpopulationen des Patienten mit Kaposi-Sarkom den Befunden bei LAS entsprechen, der Patient mit PCP weist dagegen massivst verminderte Lymphozyten, Helfer- und Suppressorzellen auf.

Das Stadium der Lymphadenopathie wird als Frühsymptom des Acquired Immune Deficiency Syndrome angesehen. Es ist nach CDC Task Force (17) bei 43,8 % der Patienten mit Kaposi-Sarkom und bei 23,8 % der Patienten mit PCP dem eigentlichen AIDS vorausgegangen.

Im Gegensatz zu Abrams (1), der in mindestens zweijähriger Beobachtungszeit bei 100 homosexuellen Männern mit LAS keinen Übergang in AIDS sah, haben die Mehrzahl der Untersucher (6, 42, 43, 30, 23, 7) Übergänge zum full-blown AIDS in 2 bis 59 % beobachtet.
Diesen Verlauf haben wir bisher bei keinem unserer Patienten gesehen. Wegen der verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeit (AIDS wurde bei

uns ein Jahr später als in den USA bekannt) sind unsere Ergebnisse mit denen der anderen Untersucher nicht vergleichbar.
Erst weitere Verlaufsbeobachtungen können Aufschluß über den Anteil der Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom, die an AIDS erkranken, geben.

Nach Ansicht vieler Autoren liefert die Lymphknoten-Histologie prognostische Hinweise: Bei Vorhandensein einer follikulären Hyperplasie trat AIDS im Beobachtungszeitraum nur in bis zu 10 % auf. (23, 43, 7, 42). Eine Rückbildung (involution) der Lymphfollikel mit kompensatorischer Gefäßproliferation oder eine Auflösung der Lymphknotenstruktur gehen mit einem ungünstigeren Verlauf einher: Entwicklung von opportunistischen Infektionen, Kaposi-Sarkom oder Lymphomen in durchschnittlich 44 % (bis max. 100 % bei 3/3 Pat. 23 , 7 , 30, 42).
Ioachim (33) sah ausschließlich follikuläre Hyperplasien bei LAS-Patienten, dagegen Rückbildung von Follikeln und Gefäßproliferation bei Patienten mit opportunistischen Infektionen.

Metroka (42) beobachtete bei 4 Männern eine komplette Rückbildung der vergrößerten Lymphknoten, drei von ihnen entwickelten AIDS mit typischen opportunistischen Infektionen.

Dies paßt zu Vermutungen von Ioachim (33) über die Pathogenese des AIDS: Ein lymphotropes Virus, das bestimmte Lymphozytenpopulationen angreift, ruft zunächst eine akute Entzündung im Lymphknoten hervor. Später kommt es dann nach Abnahme von Lymphozyten reaktiv zur kompensatorischen Proliferation anderer Zellpopulationen.

Bei zehn von elf unserer LAS-Patienten, deren Lymphknotengewebe untersucht wurde, war der histologische Befund follikuläre Hyperplasie, was zum benignen Verlauf bei diesen Patienten paßt. Bei dem elften Patienten wurde eine follikuläre Hyperplasie mit eindeutig veränderter Reagibilität des lymphoretikulären Gewebes gesehen. Dieser Patient hat sich klinisch verschlechtert, auch hier scheint eine Beziehung der Lymphknoten-Histologie zum Verlauf möglich.

Ob es sich bei LAS und AIDS um eine Krankheit mit fortschreitendem Immundefekt handelt, wobei eine Stimulation mit Lymphozytose und Suppressorzellvermehrung am Anfang steht und später eine Verminderung von Helferzellen bei Rückgang von Suppressorzellen und Lymphozyten auftritt, kann aus unseren Daten nicht geschlossen werden. Einer unserer Patienten, der seit 16 Monaten beobachtet wird und halbjährlich immunologisch untersucht wurde, zeigte diesen Verlauf in der T-Zell-Untersuchung, entwickelte aber bislang kein AIDS.

Für einen Zusammenhang zwischen LAS und AIDS sprechen Ergebnisse einer retrospektiven Untersuchung von Miller et al. (44): von 1977 - 1981 haben Lymphknoten-Biopsien wegen unklarer generalisierter Lymphadenopathie zugenommen, und zwar vorwiegend bei jungen, homosexuellen Männern. Das zeitliche Auftreten und der betroffene Personenkreis entsprechen der Gruppe, in der AIDS bevorzugt vorkommt.

Bislang wurden in Frankfurt insgesamt 23 Kontaktpersonen, symptomatische Patienten bzw. Patienten aus Risikogruppen untersucht, die eine normale OKT4/OKT8-Ratio hatten. Bei zwei dieser Patienten, einer langjährigen Sexualpartner eines an AIDS Verstorbenen, der zweite Sexualpartner eines LAS-Patienten, entwickelte sich in sieben bzw. neun Monaten ein Immundefekt. Da sie auch entsprechende Symptome aufweisen, sind beide jetzt dem LAS zuzurechnen.
Patienten der Gruppe I hatten teilweise ähnliche Beschwerden wie LAS-Patienten, sie waren aber in der Regel geringer ausgeprägt und traten seltener auf. Bei zwei Patienten wurde die Symptomatik durch ein tuberkulöses Krankheitsbild bestimmt. Geschwollene Lymphknoten (an mindestens zwei Körperstellen) hatten nur 15 von 21, die Lymphome waren kleiner als bei Lymphadenopathie-

Syndrom. Eine Hepatosplenomegalie trat nicht auf, Laborparameter waren nur selten pathologisch verändert. Die Patienten haben bisher keine Verschlechterung ihres Zustands gezeigt. Es bestand bislang bei ihnen kein Anlaß, die immunologischen Parameter zu kontrollieren.

Bis Februar 1984 wurden in Frankfurt zehn Patienten mit voll ausgebildetem AIDS gesehen. Die Inzidenz von PCP (n = 6) und Kaposi-Sarkom (n = 4) sowie die Mortalität (n = 4) entsprechen etwa den Mitteilungen des CDC (16a). Die Beschwerden vor dem Auftreten von opportunistischen Infektionen oder Kaposi-Sarkom waren uncharakteristisch wie bei LAS. Die Beschwerden waren besonders bei den Patienten, die an PCP erkrankten, insgesamt stärker ausgeprägt. Die Anamnesedauer scheint bei AIDS mit opportunistischen Infektionen kürzer zu sein als bei LAS: Vier von sechs Patienten hatten vor der Pneumocystis carinii-Pneumonie nur bis zu 2 Monate Symptome gehabt. Bei den Patienten mit PCP waren stets die Helferzellen extrem vermindert, stets fand sich eine absolute Lymphopenie.
Im Gegensatz zur vitalen Bedrohung bei PCP verläuft das Kaposi-Sarkom zunächst milder. Zwei unserer Patienten sind trotz ihres Kaposi-Sarkoms (bei dem einen disseminiert) wenig beeinträchtigt. Dies korreliert auch mit den immunologischen Parametern: Sie unterscheiden sich hinsichtlich der T-Lymphozyten-Subpopulationen nicht von LAS-Patienten, die Lymphozytenzahl ist normal.
Die Therapie der PCP erfolgte in zwei Fällen abweichend von den üblichen Empfehlungen zusätzlich zu Cotrimoxazol mit sehr hohen Dosen Rifampicin und war erfolgreich. Dem widersprechen Mitteilungen über Einzelbeobachtungen, aus denen hervorgeht, daß Rifampicin in für Tuberkulose üblichen Dosen (450 - 600 mg/d) nicht wirksam ist (32, 59). Auch einer unserer Patienten entwickelte die PCP unter tuberkulostatischer Therapie (EMB + INH + Rifampicin).

Die Ätiologie des Acquired Immune Deficiency Syndrome ist noch unklar. Epidemiologische Faktoren, das Auftreten bei männlichen Homosexuellen, Fixern, nach Transfusionen und bei Hämophilen, die Faktor VIII-Konzentrate erhalten hatten, sprechen für eine infektiöse, vermutlich virale Ge-

nese, wobei der Erreger im Blut vorhanden ist und durch sexuelle Kontakte (Mikroinokulation) oder Einbringen größerer Mengen Blutes oder von Plasmaprodukten übertragen wird.
Ob der Infektion mit Human T-Cell Leukemia Virus oder einem verwandten Retrovirus (3 , 25) eine kausale Bedeutung zukommt, oder ob es sich hier um eine weitere opportunistische Infektion handelt, ist nicht geklärt. Eine weitere Hypothese schuldigt rezidivierende Infektionen mit Zytomegalie-Virus für das Zustandekommen des Immundefekts an (z.B. 4). Allerdings sind diese bei männlichen Homosexuellen sehr häufig (45, s.o.), so daß mit einer höheren Rate an AIDS gerechnet werden müßte. Auch genetische Faktoren wurden untersucht. Das Histokompatibilitäts-Antigen HLA-DR 5 wurde häufiger gefunden bei AIDS-Patienten mit Kaposi-Sarkom (24) und bei Patienten mit persistierenden Lymphadenopathien (21) als bei Gesunden. . Verschiedene andere Theorien, z.B. eine kausale Beteiligung des Amylnitrits (27) ließen sich nicht aufrechterhalten.
Von mehreren Autoren wird eine multifaktorielle Genese favorisiert (29).

Längst sind nicht mehr nur homosexuelle Männer betroffen. Besondere Lebensbedingungen wie bei Homosexuellen begünstigen wohl durch Exposition gegenüber Infektionen auch ein AIDS, sind aber nicht Voraussetzung dafür. So erkrankte auch die 71-jährige Ehefrau eines Bluters, der mit Faktor-VIII-Konzentraten behandelt wurde, obwohl sie nur gelegentlichen sexuellen Kontakt mit ihrem Mann hatte (49). Dies spricht für eine Virusgenese des AIDS.

Bei der Suche nach dem geographischen Ursprung deutet sich neben der "Haitian connection" (11) auch eine "African connection" an. Bis Oktober 1983 stammten alle belgischen AIDS-Fälle aus Afrika (5). Nach einem Arbeitspapier der WHO-Konferenz in Aarhus kamen von 53 afrikanischen Patienten, die in Europa wegen AIDS behandelt wurden, 40 (!) aus Zaire. Diese Erkrankung ist auch in Zaire ein neues Geschehen. So hat die Inzidenz der Hirnkryptokokkose (als Marker für AIDS) dort in den letzten Jahren sprunghaft zugenommen (39). Bedenkt man die begrenzten diagnostischen

Möglichkeiten in Zaire (41), so ist mit einer noch höheren Zahl von Erkrankungen zu rechnen. Zudem sollen in Kinshasa viele Patienten an anderen für AIDS typischen opportunistischen Infektionen erkrankt sein (39).
Unter den am frühesten aufgetretenen AIDS-Fällen befanden sich zwei Patienten, die in Zaire gelebt hatten und 1976 bzw. 1977 erkrankten (8, 61).

Bei den Europäern, die an AIDS erkrankten, überwiegen die Kontakte in den USA (z.B. 20, 26, 51). Der Anteil der Patienten mit USA-Kontakten nimmt in der BRD jedoch ab, so daß zunehmend mit Ansteckung im Inland gerechnet werden muß (40).

Die Prognose des Acquired Immune Deficiency Syndrome ist schlecht, zwei Jahre nach Krankheitsbeginn sind über 90 % der Patienten verstorben (29). Bisher ist keine Heilung des zugrundeliegenden Immundefekts bekannt.

Neuere Beobachtungen deuten darauf hin, daß die Aufklärung über AIDS und den vermuteten Infektionsmodus bei der hauptbetroffenen Gruppe, den männlichen Homosexuellen, nicht ohne Auswirkung auf das Verhalten geblieben ist. Die Partnerfrequenz, die bei AIDS-Kranken besonders hoch ist (34),hat nach einer anderen Untersuchung bei homosexuellen Männern abgenommen (28). Dafür spricht auch eine geringere Inzidenz von Gonorrhoe (36). In New York ist nach einer Meldung vom November 1983 die Zahl der Neuerkrankungen an AIDS rückläufig (60).

Die Frage, ob das Lymphadenopathie-Syndrom eine leichtere Verlaufsform des AIDS darstellt, kann derzeit nicht beantwortet werden. Für einen Zusammenhang sprechen, daß Übergänge von LAS zu AIDS beobachtet wurden, und daß bei AIDS-Kranken z.T. anamnestisch ein LAS bestanden hat (17, 6).
Unbekannt ist weiter, zu welchem Zeitpunkt ein AIDS-Kranker kontagiös ist, ob LAS ansteckend ist und ob es gesunde Infektionsüberträger gibt. Der Immundefekt, der sich bei dem Partner eines unserer LAS-Patienten entwickelte, spricht für eine Kontagiosität des LAS.

In Kalifornien wurde eine Häufung von AIDS bei 40 Patienten, die untereinander Kontakt hatten, beobachtet. Ob es sich hier um eine regelrechte Infektionskette handelt oder um zufälliges Auftreten in einer gefährdeten Gruppe, kann noch nicht entschieden werden (29).

Um den Spontanverlauf des Lymphadenopathie-Syndroms zu beurteilen, sind Langzeitbeobachtungen notwendig. Die Frage der Kontagiosität von LAS und AIDS kann zur Zeit nur durch Untersuchung und Beobachtung von Kontaktpersonen geklärt werden. Derartige Vorhaben lassen sich am ehesten in einer Spezial-Ambulanz durchführen, in der die Mitarbeiter mit dem Krankheitsbild und den erforderlichen Sicherheitsvorkehrungen vertraut sind.

5. Literatur

1. ABRAMS D.I.: 19. Kongreß der American Society of Clinical Oncology, San Diego 22. - 24.5.1983. Zitiert nach MMW Extrablatt 1.6.1983

2. BARNABA V. et al.: Suppressor Cell Function in Chronic Liver Disease. Lancet, 1983 II 342 - 343

3. BARRE-SINOUSSI F. et al.: The Isolation of a T-Lymphotropic Retrovirus from a Patient at Risk for Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Science 220 (1983), 868 - 871

3.a BERGMANN L. et al.: T-Zellsubpopulationen bei männlichen Homosexuellen und Patienten mit von Willebrand-Syndrom. MMW 125 (1983), 1124 - 1128

4. BIGGAR R.J. et al.: Immunsuppressionssyndromet hos homoseksuelle maend. Ugeskr. Laeger 144 (1982), 777 - 780

5. BIGGAR R.J.: Epidemiology of AIDS in Europe. WHO-Konferenz 20.10.1983 in Aarhus

6. BOUVET E.: Preliminary manuscript. WHO-Konferenz 20.10.1983 in Aarhus

7. BRYNES R.K. et al.: Value of Lymph Node Biopsy in Unexplained Lymphadenopathy in Homosexual Men. JAMA 250 (1983), 1313 - 1317

8. BYGBJERG I.C.: AIDS in a Danish Surgeon (Zaire, 1976). Lancet 1983 I, 925

9. CALDWELL J.L. et al.: Pulmonary & Cardiac Diseases in: Stites et al.: Basic & Clinical Immunology. Los Altos · California 1982, 548

10. CDC: Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 30 (1981), 250 - 252

11. CDC: Opportunistic Infections and Kaposi's Sarcoma among Haitians in the United States. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 31 (1982), 353 - 361

12. CDC: Pneumocystis carinii Pneumonia among Persons with Hemophilia A. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 31 (1982), 365 - 367

13. CDC: Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) - United States. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 31 (1982), 507 - 508 + 513 - 514

14. CDC: Possible Transfusion-Associated Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) - California. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 31 (1982), 652 - 654

15. CDC: Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants - New York, New Jersey, California. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 31 (1982), 665 - 667

16. CDC: Immunodeficiency among Female Sexual Partners of Males with Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) - New York. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 31 (198), 697 - 698

16a CDC: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Update - United States. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 32 (1983), 309 - 311

17. CDC Task Force on Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections: Epidemiologic Aspects of the Current Outbreak of Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections. New Engl. J. Med. 306 (1982), 248 - 252

18. CLUMECK N. et al.: Acquired Immune Deficiency Syndrome in Black Africans. Lancet 1983 I, 642

19. CURRAN J.W. et al.: Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Associated with Transfusions. New Engl. J. Med. 310 (1984), 69 - 75

20. EBBESEN P. et al.: AIDS in Europe. Br. Med. J. 287 (1983), 1324 - 1326

21. ENLOW R.W. et al.: Increased Frequency of HLA-DR 5 in Lymphadenopathy Stage of AIDS. Lancet 1983 II, 51 - 52

22 FAHEY J.L. et al.: Immune-Cell Augmentation (with Altered T-Subset Ratio) is Common in Healthy Homosexual Men. New Engl. J. Med. 308 (1983), 842 - 843

23. FERNANDEZ R. et al.: The Prognostic Value of Histopathology in Persistent Generalized Lymphadenopathy in Homosexual Men. New Engl. J. Med. 309 (1983), 185 - 186

24. FRIEDMAN-KIEN A.E. et al.: Disseminated Kaposi's Sarcoma in Homosexual Men. Ann. Intern. Med. 96 (1982), 693 - 700

25. GALLO R.C. et al.: Isolation of Human T-Cell Leukemia Virus in Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Science 220 (1983), 865 - 867

26. GERSTOFT J. et al: Erhvervet immundefekt hos homoseksuelle maend. Ugeskr. Laeger 144 (1982), 771 - 776

27. GOEDERT J.J. et al.: Amyl Nitrite may Alter T-Lymphocytes in Homosexual Men. Lancet 1982 I, 412 - 416

28. GOLUBJATNIKOV R. et al: Homosexual Promiscuity and the Fear of AIDS. Lancet 1983 II, 681

29. GOTTLIEB M.S. et al.: The Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med. 99 (1983), 208 - 220

30. GUARDA L.A. et al.: Lymphadenopathy in Homosexual Men. Morbid Anatomy with Clinical and Immunologic Correlations. Am. J. Clin. Pathol. 79 (1983), 559 - 568

31. HARRIS C. et al.: Immunodeficiency in Female Sexual Partners of Men with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. New Engl. J. Med. 308 (1983), 1181 - 1184

31a HELM E.B. et al.: Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei homosexuellen Männern. Dtsch. med. Wschr. 107 (1982), 1779 - 1780

32. HUGHES W.T.: Rifampicin for Pneumocystis carinii Pneumonia. Lancet 1983 II, 162

33. IOACHIM H.L. et al.: Lymphadenopathies in Homosexual Men. Relationships with the Acquired Immune Deficiency Syndrome. JAMA 250 (1983), 1306 - 1309

34. JAFFE H.W. et al.: National Case-Control Study of Kaposi s Sarcoma and Pneumocystis carinii Pneumonia in Homosexual Men. Part 1: Epidemiologic Results. Ann. Intern. Med. 99 (1983), 145 - 151

35. JONAS C. et al.: Cryptosporidium in a Patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Lancet 1983 II, 964

36. JUDSON F.N.: Fear of AIDS and Gonorrhea Rates in Homosexual Men. Lancet 1983 II, 159 - 160

37. KOCHEN M.M.: AIDS - heutiger Wissensstand. Z. Allg. Med. 60 (1984), 37 - 38

38. KORNFELD H. et al.: T-Lymphocyte Subpopulations in Homosexual Men. New Engl. J. Med. 307 (1982), 729 - 731

39. L'AGE-STEHR J.: Epidemiologie des AIDS. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie am 5.11.1983 in Frankfurt.

40. L'AGE-STEHR J.: AIDS in West Germany. Lancet 1983 II, 1370 - 1371

41. LAMEY B. et al.: Aspects cliniques et épidémiologiques de la cryptococcose à Kinshasa. Méd. Trop. 42 (1982), 507 - 511

42. METROKA C.E. et al.: Generalized Lymphadenopathy in Homosexual Men. Ann. Intern. Med. 99 (1983), 585 - 591

43. MILDVAN D. et al.: Persistent Generalized Lymphadenopathy among Homosexual Males. Morbid. Mortal. Weekly Rep. 31 (1982), 249 - 251

44. MILLER B. et al.: The Syndrome of Unexplained Generalized Lymphadenopathy in Young Men in New York City. JAMA 251 (1984), 242 - 246

45. MINTZ L. et al.: Cytomegalovirus Infections in Homosexual Men. Ann. Intern. Med. 99 (1983), 326 - 329

46. NOURI-ARIA K. T. et al.: Effect of Corticosteroids on Suppressor-Cell Activity in "Autoimmune" and Viral Chronic Active Hepatitis. New Engl. J. Med. 307 (1982), 1301 - 1304

46a OLESKE J. et al.: Immunodeficiency Syndrome in Children. JAMA 249 (1983), 2345 - 2349

47. PINCHING A. J. et al.: Studies of Cellular Immunity in Male Homosexuals in London. Lancet 1983 II, 126 - 130

48. PINCHING A. J.: T-Cell Ratios in AIDS. Br. Med. J. 287 (1983), 1716

49. PITCHENIK A. E. et al.: The Acquired Immunodeficiency Syndrome in the Wife of a Hemophiliac. Ann. Intern. Med. 100 (1984), 62 - 65

50. ROBAEYS G. et al.: Suppressor Cell Function in Chronic Liver Disease. Lancet 1983 II, 342

51. ROZENBAUM W. et al.: Syndrome d'immunodépression chez 4 homosexuels. Presse Méd. 12 (1983), 1149 - 1154

52. RUBIN R. H. et al.: The Effect of Infection on T-Lymphocyte Subpopulations: A Preliminary Report. Int. J. Immunopharmacol. 3 (1981), 307 - 312

52a RUBINSTEIN A. et al.: Acquired Immunodeficiency with reversed T4/T8 ratio in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. JAMA 249 (1983), 2350 - 2356

53. STASZEWSKI S. et al.: Behandlung opportunistischer Infektionen bei AIDS. MMW 125 (1983), 841 - 844

54. STAHL R. E et al.: Immunologic Abnormalities in Homosexual Men. Relationship to Kaposi's Sarcoma. Am. J. Med. 73 (1982), 171 - 178

55. TAELMAN H. et al.: Syndrome d'Immunodéficience acquise chez trois patients du Zaire. Ann. Soc. belge Méd. trop. 63 (1983), 73 - 74

56. TAYLOR K. B. et al.: Gastrointestinal & Liver Diseases. in: Stites et al.: Basic & Clinical Immunology. Los Altos California 1982, 539

57. TERR A. I.: Allergic Diseases. in: Stites et al.: Basic & Clinical

58. THOMAS H. C.: T-Cell Subsets in Patients with Acute and Chronic HBV-Infection, Primary Biliary Cirrhosis and Alkohol Induced Liver Disease. Int. J. Immunopharmacol. 3 (1981), 301 - 305

59. THORNTON E. et al.: Syndrome de déficience immunitaire acquise et infections opportunistes chez une femme. Schweiz. Med. Wschr. 113 (1983), 28 - 30

60. USA Today 15.11.1983 zitiert nach: MMW 126 (1984) Nr. 4, S. 12

61. VANDEPITTE J. et al.: AIDS and Cryptococcosis (Zaire, 1977). Lancet 1983 I, 925 - 926

62. VITTECOQ D. et al.: AIDS in a Black Malian. Lancet 1983 II, 1023

63. WHO-KONFERENZ 20.10.1983 in Aarhus, Arbeitspapier

64. CDC Case Definition of AIDS for Epidemiologic Surveillance. Aus: Summary of Recent Information: Acquired Immune Deficiency Syndrome. College of American Pathologists, 1983.

6. Zusammenfassung

Es ist nicht geklärt, ob das Lymphadenopathie-Syndrom (LAS) eine blande Verlaufsvariante oder eine Vorstufe des Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) darstellt. Unbekannt ist weiter, zu welchem Zeitpunkt ein AIDS-Kranker kontagiös ist, ob LAS ansteckend ist und ob es gesunde Infektionsüberträger gibt. Derzeit stellen Verlaufsbeobachtungen die einzige Möglichkeit dar, diese Fragen zu klären.

In der vorliegenden Arbeit werden die Ergebnisse von Untersuchungen und Verlaufsbeobachtungen von Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom, mit Acquired Immune Deficiency Syndrome und von Kontaktpersonen bzw. Personen aus Risikogruppen dargestellt. Die Patienten stellten sich in der Spezial-Ambulanz der Universitätsklinik Frankfurt vor. Bislang sind bei 77 Patienten die Untersuchungen abgeschlossen. Sie wurden nach der Schwere ihres Krankheitsbilds und der immunologischen Parameter in Gruppen eingeteilt: Gruppe I - Kontaktpersonen von LAS- oder AIDS-Patienten, Patienten aus AIDS-Risikogruppen, ohne Immundefekt, n = 21. Gruppe II - LAS - Patienten mit persistierenden Lymphknotenschwellungen, uncharakteristischen Beschwerden und einem Immundefekt (OKT4/OKT8-Ratio erniedrigt), n = 46. Gruppe III - AIDS - Patienten mit opportunistischen Infektionen, z.B. Pneumocystis carinii-Pneumonie (PCP) oder Kaposi-Sarkom. Ausgeprägter Immundefekt (OKT4/OKT8-Ratio stark erniedrigt, Helferzellverminderung, absolute Lymphopenie), n = 10.

Hinsichtlich der Epidemiologie (Reisen, Sexualanamnese) unterschieden sich die Gruppen nicht grundsätzlich. Es handelte sich fast ausschließlich um homo- oder bisexuelle Männer. Es fiel lediglich auf, daß Patienten mit AIDS mehr USA-Kontakte hatten, so daß die Infektionsquelle für die ersten Patienten in den USA angenommen wird. Bezüglich der Laborwerte ist hervorzuheben: Bei Gruppe I noch normale immunologische Parameter; Bei Gruppe II (LAS) Immundefekt, z.T. ausgeprägte IgG-Vermehrung, Lymphozytose; bei

Gruppe III (AIDS) ausgeprägter Immundefekt (besonders Helferzell-Verminderung) und absolute Lymphopenie. Alle Gruppen wiesen eine hohe Durchseuchung mit Lues, Hepatitis B-Virus und Zytomegalie-Virus auf.

Bei der körperlichen Untersuchung war typisch für die Gruppe II die persistierende Lymphadenopathie. Bei den Patienten mit AIDS wurde viermal ein Kaposi-Sarkom gesehen. Die Patienten mit PCP waren auskultatorisch bzw. röntgenologisch auffällig. Fünf der zehn AIDS-Patienten waren kachektisch. Ebenso häufig war eine Candidiasis.

Während der Beobachtungszeit entwickelten 2 Patienten der Gruppe I ein LAS, einer Kontaktperson eines an AIDS Verstorbenen, der zweite Sexualpartner eines Patienten mit Lymphadenopathie-Syndrom. Dies spricht für eine Kontagiosität auch des LAS. Bei keinem Patienten der Gruppe II - LAS - wurde ein Übergang in AIDS gesehen. Die Gruppe II läßt sich bezüglich der immunologischen Parameter unterteilen: Bei Patienten mit Helferzell-Verminderung oder einer OKT4/OKT8-Ratio unter 0.5 traten häufiger Beschwerden, Komplikationen und pathologische Laborparameter auf als bei denen mit alleiniger Suppressorzellvermehrung und einer OKT4/OKT8-Ratio über 0.5.
Patienten mit AIDS haben eine schlechte Prognose, von zehn Patienten sind bislang vier verstorben. Akut bedrohlich ist die Pneumocystis carinii-Pneumonie, an ihr verstarben zwei Patienten. Das Kaposi-Sarkom verläuft dagegen zunächst milder und ging in zwei Fällen mit relativ gutem Allgemeinzustand einher.

LEBENSLAUF

2.8.1956	geboren in Stuttgart als Tochter des Diplomingenieurs Hermann Marx und der Theologin Dr. Barbara Marx
1963 - 1966	Ernst-Reuter-Schule, Bad Vilbel
1966 - 1975	Lessing-Gymnasium, Frankfurt
1974	in den Schulferien Arbeit auf einer Altenpflegestation
1975	2-monatiges Krankenpflegepraktikum in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik, Frankfurt
1976 - 1982	Medizinstudium in Frankfurt
1978	Famulatur in einer Allgemeinpraxis in Reutlingen
1979	Famulatur in der Inneren Abteilung des Krankenhauses Sachsenhausen, Frankfurt
1980	Famulatur in der Frauenklinik des Bürgerhospitals, Frankfurt
1981/82	Praktisches Jahr im Stadtkrankenhaus Offenbach mit Wahlfach Kinderheilkunde
25.10.1982	Ärztliche Prüfung bestanden
10.11.1982	Approbation als Ärztin
Dezember 1982 bis Februar 1984	Arbeit an der Dissertation im Zentrum der Inneren Medizin der Universitätsklinik Frankfurt am Main
seit 1983	freie Mitarbeit beim Georg-Thieme-Verlag

Elisabeth Marx